

Aus dem Anästhesiezentrum der Universitätskliniken
Marburg (Lahn)

ehem. Direktor: Prof. Dr. med. H. Oehmig

jetzt unter komm. Leitung von: Dr. med. P. Regenfuß

UNTERSUCHUNGEN ZUR LEBERFUNKTION IN
ETHRANE-NARKOSE BEI
EXTRAPERITONEALEN OPERATIONEN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

RALF PETRI
aus Weilburg

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus dem Anästhesiezentrum der Universitätskliniken
Marburg (Lahn)
ehem. Direktor: Prof. Dr. med. H. Oehmig
jetzt unter komm. Leitung von: Dr. med. P. Regenfuß

UNTERSUCHUNGEN ZUR LEBERFUNKTION IN
ETHRANE-NARKOSE BEI
EXTRAPERITONEALEN OPERATIONEN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

RALF PETRI
aus Weilburg

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 26. März 1976

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan:	Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent:	Prof. Dr. med. R. Dennhardt
Correferent:	Dr. med. P. Regenfuß

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
1. Entwicklung des Ethrane	1
2. Eigenschaften des Ethrane	2
3. Veröffentlichungen über die Wirkung von Ethrane auf die Leber	3
II. METHODIK	8
1. Narkosetechnik	8
2. Leberfunktionsprüfungen	9
A. Enzymdiagnostik	10
a. Die Transaminasen.....	11
b. Die Glutamat-Lactat-Dehydrogenase	13
c. Die alkalische Phosphatase.....	14
B. Die Bromsulphalein-Retention	15
3. Patientengut	17
III. ERGEBNISSE	19
1. Die Übersicht und Auswertung aller Messwerte ..	19
2. Die vergleichenden Darstellungen der Leber- funktionsproben	24
A. Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	26
B. Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase.....	31
C. Die Glutamat-Lactat-Dehydrogenase	36

D. Die alkalische Phosphatase	41
E. Die Bromsulphalein-Retention	46
IV. DISKUSSION	54
V. ZUSAMMENFASSUNG	58
VI. LITERATURVERZEICHNIS	59

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Alters- und Gewichtsverteilung	Abb. 1	Seite 18a
Ergebnistabelle		Seite 20/21
GOT-Ergebnisse	Abb. 2	Seite 28
	Abb. 3	Seite 29
	Abb. 4	Seite 30
GPT-Ergebnisse	Abb. 5	Seite 33
	Abb. 6	Seite 34
	Abb. 7	Seite 35
GLDH-Ergebnisse	Abb. 8	Seite 38
	Abb. 9	Seite 39
	Abb. 10	Seite 40
AP-Ergebnisse	Abb. 11	Seite 43
	Abb. 12	Seite 44
	Abb. 13	Seite 45
BSP-Ergebnisse	Abb. 14	Seite 50
	Abb. 15	Seite 51
	Abb. 16	Seite 52
	Abb. 17	Seite 53

I. EINLEITUNG

1. Entwicklung des Ethrane

Auf der Suche nach neuartigen und besseren Narkosesubstanzen wurden die narkotisierenden Eigenschaften der halogenierten Kohlenwasserstoffe und Äther entdeckt.

ROBBINS berichtet bereits 1946 von seinen Untersuchungen über die Wirksamkeit der fluorierten Kohlenwasserstoffe als Anästhetikum. Das erste fluorierte Anästhetikum, das sowohl in Tierversuchen als auch klinisch als brauchbar angesehen wurde, war ein Trifluoräthylvinyläther (Fluomar), den SHUKYS 1951 entwickelte und synthetisierte. Über die anästhetischen Möglichkeiten von Fluomar berichten dann im Mai 1953 KRANTZ, CARR, LU und BELL (21). 1956 wurde Fluomar abgelöst durch die bei weitem besseren Eigenschaften des Halothans, einem 2 Brom - 2-chloro-1,1,1-trifluoräthan, das von SUCKLING synthetisiert und von JOHNSTONE klinisch eingeführt wurde (37). POZNAK und ARTUSIO fanden 1958 einen 2,2-Dichlor-1,1-difluoräthyl-methyläther, der unter dem Namen Methoxyfluran von ihnen 1960 klinisch erstmals getestet wurde (30).

TERREL entwickelte und KRANTZ testete 1963 einen neuen fluorierten Äther (2 Chlor-1,1,2-trifluorethyl difluormethyläther), der auch als Compound 347 oder unter dem Handelsnamen Ethrane bekannt ist (21). Ethrane wurde nach mehreren, eingehenden Untersuchungen an Tier und Mensch als Inhalationsnarkotikum empfohlen. Erst 1974 wurde Ethrane in Deutschland eingeführt.

2. Eigenschaften des Ethrane

Die chemisch-physikalischen und klinischen Eigenschaften entsprechen in hohem Maße den Anforderungen, die an ein ideales Anästhetikum gestellt werden. Ethrane ist eine farblose klare Flüssigkeit mit ätherischem Geruch. Das Molekulargewicht beträgt 184, der Siedepunkt liegt bei $56,5^{\circ}\text{C}$, der Dampfdruck bei 20°C beträgt 180 mm Hg.

Die große chemische Stabilität von Ethrane zeigt sich in der Beständigkeit gegenüber Atemkalk, Metallen und Licht, so daß es unbegrenzt im Kreissystem verwendbar ist und es zur Aufbewahrung keiner Stabilisatoren bedarf (20, 13, 41).

In den in der Anästhesie verwendeten Konzentrationen ist Ethrane ein nicht entflammbares und nicht explosives Gas (20). Diese Eigenschaft erleichtert die klinische Anwendung, da sie seine Verwendung im offenen System, sowie den Einsatz von Elektrokoagulation, Röntgen- und Monitorgeräten im Op gestattet.

Mit Ausnahme von Epinephrine verträgt sich Ethrane mit allen gebräuchlichen Arzneimitteln, die in der Medizin Anwendung finden (20, 21).

Obwohl Ethrane von der chemischen Struktur her mehr Methoxyfluran ähnelt, besitzt es klinisch doch weitgehend die Eigenschaften von Halothan. Die Narkoseeinleitung kann schnell und sicher ohne Störung der Herztätigkeit durchgeführt werden. Das Erwachen aus der Narkose geschieht wesentlich schneller als bei Methoxyfluran. Die Abhängigkeit dieses Effektes von dem höheren Siedepunkt bei Methoxyfluran fand als erster ROBBINS 1946. Die Aufwachphase verläuft ohne nennenswerten Komplikationen mit minimalsten Anzeichen von Nausea und Erbrechen (21).

Die Narkosetiefe kann ohne Schwierigkeiten verändert werden. Ein hervorragendes Zeichen für zunehmende Narkosetiefe ist das Absinken des Blutdruckes, der ansonsten wie auch der Puls, als sehr konstant bezeichnet werden kann (20).

Wie von LEBOWITZ und DOBKIN bei zahllosen Patienten beobachtet werden konnte, bleiben Herzfrequenz und Rhythmus bemerkenswert konstant (41, 20).

Ethrane bewirkt eine geringfügige Stimulation der Speicheldrüsensekretion. Das Atemzugvolumen wird erniedrigt. Dies bedingt jedoch keine Änderung des Minutenvolumens, da Ethrane gleichzeitig die Atemfrequenz stimuliert (20, 43).

3. Veröffentlichungen über die Wirkung von Ethrane auf die Leber.

Da es sich bei Ethrane um ein, zumindest in Deutschland, relativ neues Anästhetikum handelt, ist die Zahl der Veröffentlichungen noch gering. In den meisten wissenschaftlichen Untersuchungen und Berichten über Ethrane findet die Frage einer möglichen Lebertoxizität großes Interesse.

Sehr zahlreich und nicht immer exakt zu erfassen sind die möglichen Komponenten, die bei der Beurteilung der Leberschädlichkeit eines Anästhetikums berücksichtigt werden müssen. Als Beispiele wären anzuführen:

Größe und Gewicht des Patienten. Die Dauer und Tiefe der Narkose, Ort und Art des chirurgischen Eingriffs, sowie die Frage einer Vorschädigung. Auch muß eine vorübergehende Funktionsstörung infolge einer Mangel durchblutung während der Operation, also eine hämodynamische Ursache, Beachtung finden. Der operativ bedingte Abfall der Leberdurchblu-

tung, der nach PICHLMAYER von Herzminutenvolumen und Blutdruck unabhängig ist, dauert auch in der postoperativen Phase noch längere Zeit an (54). Er bedingt dadurch eine Störung zahlreicher hepatischer Stoffwechselfunktionen, deren Folge eine Vermehrung der Metabolite im Blut ist. Die Tatsache, daß jede Operation bei fast der Hälfte aller Lebergesunden auch eine Funktionsstörung bedingen kann, wird durch das oben Erklärte deutlich (22).

ARTUSIO geht sogar noch weiter, indem er (1965) meint, daß alle analgetischen Agentien Beeinträchtigungen der Leberfunktionen hervorrufen. Er erklärt ferner, daß bei unsachgemäßer Anwendung durch langanhaltende und tiefe Anästhesie, die zu Hypoxie und Hyperkapnie führen kann, diese schädigende Wirkung noch vergrößert wird. Daraus kann sich bei wiederholter Anästhesie eine Hepatitis entwickeln, die der viralen Hepatitis sehr ähnlich ist. Bei der Entstehung sollen die Mangel durchblutung der Leber sowie Hypothermie und lokale Gewebsirritationen durch den chirurgischen Eingriff eine Rolle spielen.

Aus diesen Erkenntnissen leitet er folgende Forderungen ab:

1. Anästhetika auf der Basis von halogenierten Kohlenwasserstoffen sollen nur ein einziges Mal innerhalb eines längeren Zeitintervalls zur Anwendung kommen.
2. Sie sollen nicht bei der Operation im oberen rechten Quadranten des Bauches verwendet werden.
3. Sie sollen nicht bei Patienten mit einem Leberleiden angewandt werden (6).

Zwei Fälle von Sensibilisierung der Leber durch halogenierte Anästhetika beobachtete KEOWN und kommt genau wie ARTUSIO zu dem Schluß, daß bei vorsensibilisierten Patienten eine wiederholte Anwendung der halogenierten Narkosesubstanzen vermieden werden sollte (38).

Die Versuche mit Ethrane als Anästhetikum begannen KRANTZ und Mitarbeiter 1964 an Tieren. Die nach den Anästhesien durchgeführten Leberbiopsien bei Hunden und Affen ergaben keine Anhaltspunkte für einen Leberschaden.

Weitere parallel laufende Untersuchungen wurden von verschiedenen Pathologen vorgenommen. Das Ergebnis war uneinheitlich. Konnten die einen weder degenerative Zellveränderungen noch entzündliche Infiltrationen der Leber feststellen und bestätigen damit das Ergebnis von KRANTZ, so fand ein anderer Untersucher in der gleichen Versuchsreihe chronische, entzündliche Zellveränderungen, die er als Folge der Länge der Ethrane-Narkose ansah (40).

Histopathologische Untersuchungen an Mäusen, die WOLLENWEBER durchführte, ergaben einige unspezifische Granulome, die er aber auf parasitäre Infektionen zurückführt, so daß sich keine Anhaltspunkte für eine Schädigung durch Ethrane feststellen lassen konnten (71).

Die Verträglichkeit von Ethrane nach wiederholter, langdauernder Narkose testete VIRTUE bei Hunden. Er kam zu dem Ergebnis, daß selbst extrem lange Anwendung von Ethrane bei Hunden keine bedeutenden Enzymanstiege im Serum bewirken. Die von ihm ebenfalls durchgeführten Tests mit Freiwilligen kamen zu demselben Ergebnis. Es wurden keine Enzymwerte über dem Normalwert gemessen (68).

Die von LIND durchgeführten Tests bei 38 Patienten ergaben weder in der prä- noch in der postoperativen Phase bemerkenswerte Anzeichen einer Leberschädigung, die auf die Anästhesie mit Ethrane zurückzuführen wären.

In den ersten postoperativen Tagen wurden in einigen wenigen Fällen Anstiege von GOT beobachtet, die jedoch am 7-8 Tage wieder in den Normalbereich zurückgingen. Die Höhe des Anstiegs war durchaus vergleichbar mit Messungen, die nach Anästhesien mit anderen Narkosemitteln gemacht wurden (43).

M.H. LEBOWITZ berichtet, daß er keine bemerkenswerten Änderungen bei den GOT-und GPT-Messungen fand, wohl aber eine postoperative, geringfügige Retention des Bromsulphaleins in der Leber (41).

Einen geringen Anstieg der Transaminasen in der postoperativen Phase stellte A.B. DOBKIN nach Tests an 75 Patienten fest. Er hält Ethrane aber für ein nicht oder nur gering die Leberfunktion beeinträchtigendes Anästhetikum. Er macht jedoch die Einschränkung, daß sich vielleicht erst bei häufigerer Anwendung zeigen wird, ob eine Hypersensibilität oder ein manifester toxischer Effekt vorliegt, zumal Änderungen der chemisch ermittelten Blutwerte erst bei größeren Parenchymschädigungen auftreten. In einer späteren Veröffentlichung desselben Autors von 538 Fällen, berichtet er, daß bei 467 Patienten die GOT-und GPT-Werte postoperativ im Normalbereich blieben und nur die Werte in 29 Fällen bei GOT und in 26 Fällen bei GPT über den Normalbereich hinausgingen. Bei 42 Patienten, die schon präoperativ eine Erhöhung der Transaminasen aufwiesen, zeigten 30 Patienten postoperativ keinerlei Änderungen, während bei 12 Patienten die Werte sanken. Zusammenfassend stellt DOBKIN fest, daß die Laborwerte keine Anhaltspunkte für bemerkenswerte Störungen im Metabolitenhaushalt oder für Funktionsvermindierungen eines Organs ergaben (20,21).

W.FABIAN berichtet, daß von 58 Fällen die prä- und postoperativ untersucht wurden, die meisten keine spezifischen Änderungen der Leberfunktionswerte aufwiesen und so eine Funktionsstörung aufgrund der Anästhesie weitgehend auszuschließen ist (28).

Bei 230 Patienten, die mit Ethrane narkotisiert wurden, konnte D.DRIPPS keinerlei Anzeichen einer Leberschädigung feststellen. Seinem Bericht lagen jedoch keine Leberfunktions-tests zugrunde (23).

Eine große Anzahl von Lebertests, u.a. Bilirubin, alkalische Phosphatase und GOT, führte Ch.BOTTY an 28 Patienten präoperativ und am 2. und 5. postoperativen Tag durch. Die Ergebnisse blieben bei allen Patienten im Normalbereich (13).

Keine Anzeichen einer Leberschädigung nach Ethrane-Narkosen konnte B. CRAYTHORNE bei 100 Patienten feststellen (18).

Nach dreimaliger Ethrane-Anästhesie innerhalb von elf Tagen beobachtete M.HELDRICH bei einem Patienten einen überdurchschnittlichen Anstieg der GOT-und LDH-Werte. Da es sich bei dem dritten Eingriff um eine Radiumimplantation handelte, schließt HELDRICH eine Funktionsstörung durch das Radium nicht aus. Der Autor fordert, und kommt damit einem Postulat ARTUSIOS (s.o) nahe, daß nach wiederholter Ethrane-Anästhesie eine sorgfältige Untersuchung der Leberfunktion erfolgen muß (34).

II. METHODIK

Um die Aussagen über die Verträglichkeit von Ethrane-Narkosen auf Störungen der Leberfunktionen zu spezifizieren, haben wir in der Chirurgischen Klinik der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn bei einer Anzahl von Patienten prä- und postoperative Untersuchungen vorgenommen, die eine Aussage über mögliche Veränderungen der Leber nach der Narkose gestatten.

Da das Wohl und die Gesundheit der Patienten natürlich im Vordergrund standen, mußten zwangsläufig Abweichungen hinsichtlich der Dosierung und Dauer der einzelnen Narkosen in Kauf genommen werden.

1. Narkosetechnik

Sämtliche Operationen wurden in Kombinationsnarkose mit endotrachealer Intubation unter Verwendung eines halbgeschlossenen Kreissystems durchgeführt.

Die Prämedikation bestand aus Vomex A^(R), Medomin^(R) oder Valium^(R) in individueller Dosierung am Vorabend der Operation. 45 Minuten vor Operationsbeginn erhielten die Patienten Vomex A^(R) (100 mg), Atropin^(R) (0,01 mg/kg Körpergewicht) und Dolantin S^(R) (1 mg/kg) s.c.

Eingeleitet wurde die Narkose mit einer i.v. Gabe von Trapanal^(R) in individueller Dosierung. Nach Erlöschen des Wimpernreflexes wurde die Narkose mit einem Gemisch von

8 l Lachgas und 2 l Sauerstoff, sowie 2-3 Vol% Ethrane in steigender Konzentration, fortgesetzt. Nach 2 Minuten wurde das Lachgas-Sauerstoff-Gemisch von 10 l/min auf 4,2 l/min reduziert (2,8 l N_2O ; 1,4 l O_2). Hieraus resultiert eine inspiratorische Konzentration von 30 Vol% O_2 .

Die Intubation erfolgte nach ca. 5 Minuten nach vorheriger Relaxation mit Succinylcholin (1 mg/kg KGW). Die Ethrane-Konzentration wurde der erforderlichen Narkosetiefe angepaßt.

Die Beatmung erfolgte auf maschinellem Wege (Spiromat)¹⁾.

Zur Aufrechterhaltung der Narkose war durchschnittlich eine Ethrane-Konzentration von 0,5 - 0,8 Vol% notwendig.

Etwa 3-5 Minuten vor Operationsende wurde die Gabe von Ethrane eingestellt.

2. Leberfunktionsprüfungen

Wir führten 5 Leberfunktionsprüfungen durch und zwar jeweils morgens vor der Operation, am 1., 4. und 7.-8. Tag nach der Operation. Laparoskopien und Leberpunktionen waren den Patienten nicht zuzumuten, da die Größe des Eingriffs und das Risiko in keinem tragbaren Verhältnis zu der Notwendigkeit gestanden hätten.

Folgende Bestimmungen wurden durchgeführt:

1. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)
2. Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)
3. Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)

1) Firma Dräger, Lübeck

4. alkalische Phosphatase (AP)
5. Bromsulphalein-Probe (BSP)

Es galt bei der Auswahl der Untersuchungsmethoden ein möglichst weites Spektrum der Leberfunktionen zu erfassen. Zellnekrosen oder auch nur Permeabilitätsänderungen der Leberzelle werden durch Anstiege der Aktivitäten von GOT, GPT und GLDH im Serum angezeigt. Der Funktionsort der genannten Enzyme ist die Zelle.

Zu den Exkretenzymen gehört die alkalische Phosphatase. Mit ihr wird die Exkretionsleistung der Leberzelle überprüft. Bei Stagnation der Exkretion kann man ein Ansteigen der Aktivitäten im Serum beobachten.

Dieselbe Funktion und darüber hinaus noch Stoffwechselleistungen der Leber werden durch den Bromsulphalein-Test überprüft. Liegt eine Störung der Entgiftungsfunktion der Leber vor, so erhöht sich die Retention in der Leber und der BSP-Gehalt im Serum steigt über den Normalbereich an. Mit den beschriebenen Untersuchungsmethoden besteht die Möglichkeit akute postoperative Leberschäden weitgehend quantitativ und qualitativ zu diagnostizieren.

A. Enzymdiagnostik

Mit der Einführung der enzymologischen Forschungsergebnisse in die Leberdiagnostik begann eine neue Aera. Die Vorteile liegen in dem außerordentlich sensiblen und verhältnismäßig spezifischen Reagieren der Enzymaktivitäten im Serum. Dadurch wird es möglich, das morphologische Zellgeschehen zu verstehen und Besserungen oder akute nekrotische

Schübe sofort zu erkennen. Es muß aber berücksichtigt werden, daß es sich hierbei um einen, aus einem fließenden Vorgang herausgegriffenen Augenblickswert handelt (14).

Nach dem Funktionsort lassen sich Exkret- und Zellenzyme unterscheiden. Beide werden in der Zelle gebildet. Die Zellenzyme (GOT; GPT; GLDH) sind nur in ihrem Stoffwechselverband innerhalb der Zelle wirksam. Die Konzentration, der in der Leberzelle gebildeten Enzyme ist so ausgeprägt, daß ein starkes Gefälle zum Plasma besteht. Daraus wird verständlich, daß schon bei Beginn der Zellschädigung Enzyme im Serum festgestellt werden können (14).

Da es zur Aufrechterhaltung der Konzentrationsdifferenz eines ständigen Energieaufwandes bedarf, beeinflusst auch der hohe Energieverbrauch bei schwerer körperlicher Arbeit die energetischen Membranvorgänge. Der Enzymspiegel im Blut kann nach größeren Anstrengungen doppelt so hoch wie der Ausgangswert liegen (61).

Die Aktivitäten werden in den Tests nachgewiesen, indem man sie mit dem Substrat inkubiert, dem sie als Katalysator zugeordnet sind. Ihre chemische Leistung gibt Auskunft über das Ausmaß der Zellschädigung; schon die Schädigung einer von 1 500 Zellen bedingt einen nachweisbaren Enzymaktivitätsanstieg im Serum (14).

Das rasche Reagieren im Serum verdanken die Aktivitäten ihrer verhältnismäßig kurzen Halbwertszeit, so daß sie stets den aktuellen Zustand der Leber widerspiegeln (14).

Die primäre Unspezifität der Aktivitäten wird durch die Beachtung der Enzymrelationen bei der Messung von zwei oder drei Enzymen ausgeglichen. Man macht sich hier die Erkenntnis zu nutze, daß jedes Organ ein spezifisches Enzym-Muster aufweist, mit dem man das durch die Tests erhaltene Enzym-Muster differenzialdiagnostisch vergleicht (61, 14).

Die Enzymdiagnostik ermöglicht es uns aus dem Serum die Strukturveränderungen der Leberparenchymzelle zu beurteilen, d.h. Veränderungen zu erkennen, die sonst nur mit dem Elektronenmikroskop zu erfassen sind (14).

a.) Die Transaminasen

Die Transaminasen sind Zellenzyme, die hauptsächlich in der Leber, dem Herz und der Skelettmuskulatur, mit allerdings verschieden hohen Enzymaktivitäten, vorkommen.

Sind die Glutamat-Oxalacetat-Transaminasen des Herzens fast genau so hoch wie in der Leber, so besitzt die Leber für GPT eine mehr als 10fach höhere Enzymaktivität, als das Herz oder die quergestreifte Muskulatur. GPT kann daher als für die Leber spezifisch angesehen werden.

Die Transaminasen sind innerhalb der Zelle in verschiedenen Bereichen lokalisiert. Während GPT, wegen ihres ausschließlichen Vorkommens im Cytoplasma der Parenchymzellen, als unilokuläres Enzym bezeichnet wird, liegt GOT zu ca. 40% in den Mitochondrien und 60% im Cytoplasma vor. Sie gilt daher als bilokuläres Enzym. Die Anteile von GOT und GPT im Cytoplasma sind annähernd gleich. Dadurch ergeben sich aus den Messungen der Transaminase-Aktivitäten wertvolle diagnostische Hinweise über den Grad der Zellschädigung. Werden höhere Aktivitäten von GOT als von GPT im Serum gemessen, so liegt nicht nur eine Membranschädigung vor, sondern auch eine Schädigung der widerstandsfähigeren Mitochondrien. Es liegt dann eine Nekrose der Zellen vor, wie sie im Falle der akuten Vergiftung auftritt (61).

Infolge der kürzeren Halbwertszeit im Serum wird GOT (50 Std.) schneller inaktiviert, als das bei GPT (75 Std.) der Fall ist. Es wird dadurch auch möglich, eine Aussage über das

Stadium z. B. einer Hepatitis zu wagen (14).

Diese Zusammenhänge werden alle in dem Quotienten $\frac{\text{GOT}}{\text{GPT}}$, dem sogenannten De Ritis Quotienten, zusammengefaßt. Er ermöglicht die Differenzierung pathologischer Zusammenhänge (61, 14).

Die Aktivitäten von GPT und GOT wurden durch photometrische Messungen im Serum nach den Messvorschriften der pharmazeutischen Fabrik Boehringer, Mannheim, mit Hilfe des UV Monotests^(R) durchgeführt (10, 11). Die Messwerte waren gut reproduzierbar. Als Normalwerte für die GOT und GPT-Aktivitäten im Serum gelten nach internationaler Vereinbarung 12 Milli Unit (mU) bezogen auf 1 ml Serum.

b.) Die Glutamat-Lactat-Dehydrogenase

Die Glutamat-Lactat-Dehydrogenase ist ein unilokuläres Zellenzym, da sie in der Zelle ausschließlich in den Mitochondrien lokalisiert ist. Ihr Gehalt in der Leber ist, genau wie bei der GPT, um etwa das 10-fache höher als in der Niere oder dem Gehirn. GLDH kann daher als leberspezifisch bezeichnet werden (61).

Durch die ausschließlich mitochondrale Lokalisation kommt es nur bei Leberzellnekrosen zu Anstiegen der GLDH-Aktivitäten im Serum. Da der mitochondrale Gehalt der GLDH relativ gering ist, bleibt der Anstieg, verglichen mit den GOT und GPT-Aktivitäten im Serum, gering und übersteigt selten 50 mU/ml (61).

Es wird als sinnvoll angesehen, GLDH-Aktivitäten in Kombination mit den rein cytoplasmatischen GPT und der bi-lokulären GOT-Aktivitäten zu messen. Dadurch wird eine Beurteilung der Nekrose-Rate und eine Differentialdiagnose des Ikterus ermöglicht (14, 61).

Ist die GLDH-Aktivität bei nur geringen Transaminase-Anstiegen im Serum relativ hoch, der Quotient $\frac{\text{GOT} + \text{GPT}}{\text{GLDH}}$ also klein, so kann daraus auf einen großen Anteil der Nekrosen an der allgemeinen Zellschädigung geschlossen werden (61).

Die Halbwertszeit der GLDH im Serum nach einer einmaligen akuten Schädigung, liegt mit ca. 60 Stunden zwischen denen von SGOT und SGPT (14).

Die Bestimmung der Aktivitäten der GLDH erfolgte photometrisch nach den Messvorschriften der pharmazeutischen Fabrik, Boehringer, Mannheim, mit Hilfe des von ihr hergestellten UV-Tests. Der Normalwert wird mit 0,9 mU/ml als oberste Grenze angegeben (9). Die Messwerte waren aufgrund des sehr niedrigen Normalwertes und des komplizierten Messverfahrens nicht leicht reproduzierbar.

c.) Die alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase gehört biochemisch zu den Phosphomonoesterasen. Das pH Optimum ihrer Aktivität liegt bei pH 9.

Sie wird vorwiegend durch die Osteoblasten, aber auch in der Leberzelle, gebildet und in den Gallenkapillaren ausgeschieden. Diese Tatsache ist besonders für die Leberdiagnostik von Bedeutung, da die Bestimmung der AP zur Differentialdiagnose zwischen Parenchym- bzw. Okklusions-

ikterus heranzuziehen ist. Die Voraussetzung hierüber liefert die Parenchymzelle, indem auch bei größeren Zellschädigungen, z. B. bei hepatitis acuta, die Ausscheidung in die Gallenflüssigkeit ohne größere Einbußen erfolgt (14).

Durch die Bildung der AP im Knochenmark wird verständlich, daß bei jeder verstärkten Osteoblastentätigkeit erhöhte Enzymaktivitäten im Serum gemessen werden. Es können so die physiologischen Aktivitätsanstiege beim Skelettwachstum vor der Pubertät als auch der Anstieg bei Erkrankungen, die mit einem verstärkten Umbau von Knochensubstanz einhergehen, erklärt werden. Besonders hohe Aktivitäten werden bei Ostitis deformans, Hyperparathyreodismus und Osteomalazie gemessen (8).

Durch gleichzeitige Bestimmung der Transaminasen und der AP läßt sich das Ausmaß der Begleitcholestase im Rahmen der Gesamtparenchymschädigung abschätzen. Beim Verschlusßikterus zeigt die AP im Gegensatz zu den geringen Anstiegen der Transaminasen hohe Aktivitäten im Serum. Die Bedeutung der postoperativen Bestimmung liegt in dem Auffinden von hohen Enzymwerten bei symptomfreien, intermittierenden Gallengangsverschlüssen, den sogenannten "stillen Steinen". Bei anhaltend hohen Aktivitätserhöhungen muß auch an eine Metastasierung eines Tumors in die Leber gedacht werden.

Die Aktivitäten der AP im Serum wurden mit dem Farbstest nach den Vorschriften der Firma Boehringer, Mannheim, bestimmt. Der Normalbereich für Erwachsene reicht bis 48 mU/ml bei 37° C (8). Die Werte waren gut reproduzierbar.

B. Die Bromsulphalein-Retention

Während die Bedeutung der Enzymaktivitäten in der Diagnostik akuter Leberschäden liegt, nimmt bei chronischen Hepatopathien die Funktionsprüfung mit Bromsulphalein die erste Stelle ein. Der BSP-Test prüft die Entgiftungsfunktion und die exkretorische Leistung, die bei Leberschäden sehr früh eine Einschränkung erfährt (14, 53).

Bromsulphalein ist ein Dinatriumsalz der Phenoltetrabromphthaleinsulfonsäure in wässriger Lösung. Das Prinzip des BSP-Tests beruht auf der Erfahrungstatsache, daß nach i.v. Injektion von 5 mg BSP/kg Körpergewicht, die gesunde Leber innerhalb von 60 Minuten praktisch den gesamten Farbstoff aus dem Blutkreislauf eliminiert hat. Die Farbstoffretention läßt sich photometrisch im Serum ermitteln (53).

Bei dem BSP-Test handelt es sich um eine Farbstoff-Probe, die auf der exkretorischen Potenz der Leberparenchymzelle für Fremdstoffe beruht. Der Farbstoff wird durch Kopplung an Gluthation ausscheidungsfähig gemacht und wird ähnlich wie konjugiertes Bilirubin mit dem Gallensaft ausgeschieden (14).

Ein Faktor, der in das Ergebnis dieser Leberfunktionsprüfung eingeht, ist die Leberdurchblutung. So ergibt sich, besonders nach einem Schock (DOENICKE), aber auch bei Herzinsuffizienz und hohen Blutverlusten, ein BSP-Anstieg im Serum (22).

Weitere Faktoren, die bei verschiedenen Lebererkrankungen gestört sein können, sind die Fähigkeit der Parenchymzellen zur BSP-Aufnahme, die Menge der funktionstüchtigen Leberzellen, die Speicherkapazität für BSP, die enzymatische

Konjugation des BSP, sowie die Exkretion der konjugierten BSP in die Gallenwege. Eine weitere Störung der Bromsulphalein-Ausscheidung kann auftreten, wenn die Eliminierung mit der Galle durch Verschlüsse des Gallengangsystems behindert ist (53).

Obwohl der BSP-Test nur in etwa 80% eine Übereinstimmung mit dem histologischen Leberbefund zeigt, hat er sich als empfindliche und zuverlässige Suchmethode zur Erfassung von Leberfunktionsstörungen bei nichtikterischen Patienten bewährt(53).

Die Retentionswerte wurden nach den Messvorschriften der Firma Haury, München, photometrisch bestimmt. Die gefundenen Farbstoff-Konzentrationen liegen, nach Angaben der Firma Haury, im Normalfall unter 0,3 mg/ 100 ml (32).

Es wäre noch zu erwähnen, daß man bei Beurteilung der Messwerte, den sehr niedrigen Normalbereich und das komplizierte Messverfahren berücksichtigen sollte.

34 Patientengut

Aus dem Operationsgut der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg wurden 15 Patienten ausgewählt, an denen extraperitoneale Operationen ausgeführt wurden. Dadurch wurde eine nur geringe Traumatisierung der Muskulatur (erhöht die GOT) und keine Knochenverletzungen (erhöht die AP) gewährleistet.

Es handelte sich bei den Operationen um:

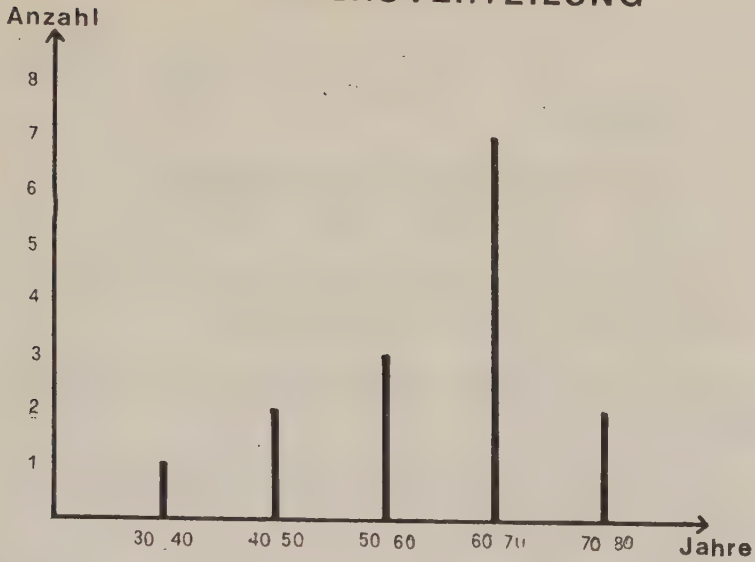
- 9 Strumektomien
- 5 Gefäßoperationen
- 1 Nephrektomie

Die 15 Patienten bestanden aus 10 Männern und 5 Frauen. Das Gewicht der untersuchten Patienten lag zwischen 60 und 99 kg.

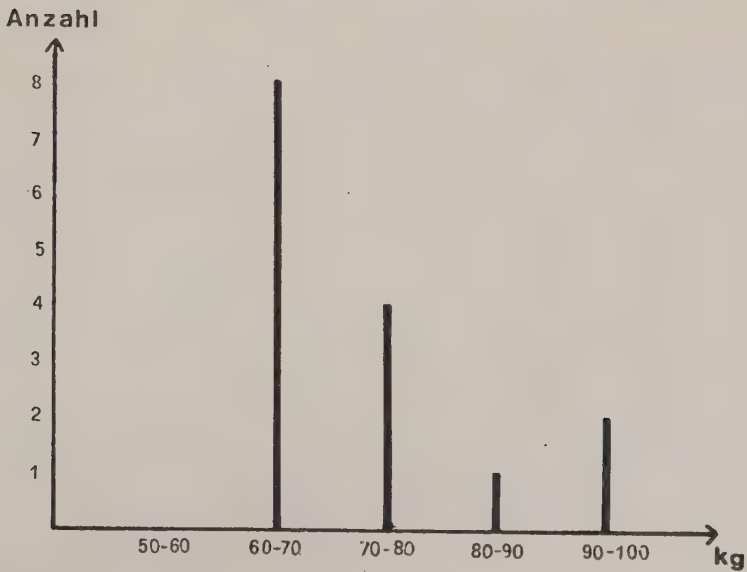
Das Alter aller Patienten umfaßte das 33 - 73 Lebensjahr.

Die Alters- und Gewichtsverteilung geht aus den nachfolgenden Graphiken hervor.

ALTERSVERTEILUNG



GEWICHTSVERTEILUNG



III. ERGEBNISSE

1. Übersicht und Auswertung aller Messwerte

In Tabelle Nr. 1 sind die Messwerte aller mit Ethrane narkotisierten Patienten zusammengefaßt.

Die Patienten sind in der Reihenfolge ihrer Untersuchung geordnet.

Die erste Spalte der Tabelle enthält die Krankenblatt-Nr. (Kb.-Nr.) der Patienten.

Danach folgen die Messwerte, die in der Reihenfolge ihrer Bestimmung von oben nach unten angegeben werden.

Tabelle 1: Ergebnisse der Ethrane-Gruppe nach extraperitonealen Operationen

Kb.-Nr.	GLDH mU/ml	GOT mU/ml	GPT mU/ml	AP mU/ml	BSP mg/100 ml
1302	1,4	12,4	12,4	35	0,49
	1,4	13	11	27,6	3,28
	2,5	15	14	24	0,97
	1,7	11	11	35,8	0,8
1405	0,5	6,0	4	30,4	1,39
	0,1	16	5	32,6	2,16
	1,5	12	15	33,8	0,63
	1,2	12	13	30,9	0,75
1508	0,4	8	10	28,2	1,5
	0,1	10	8	17	3,8
	2,0	83	95	34	4,0
	2,9	140	134	44	4,1
1731	0,3	12	9	18	0,19
	0,7	17	9	16,4	0,49
	0,2	15	8	18,8	0,22
	0,1	10	8	18,4	0,16
1793	0,2	15	11	61,6	0,26
	2,1	13	6	45	2,12
	1,2	16	8	24	0,86
	0,7	14	10	54	0,17
14/7885	0,1	9	7	34,4	1,02
	0,4	12	7	33,4	0,24
	0,1	7	3	41,4	0,25
	0,1	7	5	43,1	0,3
2177	0,3	14	6	21,6	0,28
	0,6	17	6	27	0,24
	1,0	13	8	30,4	0,25
	0,1	15	13	31,3	0,3

Kb.-Nr.	GLDH mU/ml	GOT mU/ml	GPT mU/ml	AP mU/ml	BSP mg/100 ml
2702	0,7 0,9 0,4 0,5	10 14 9 9	7 11 7 6	23 22 24,4 24,0	0,75 1,99 1,01 0,72
3007	0,1 0,5 0,5 1,5	12 12 8 55	7 7 4 42	27,6 16 26 128,4	0,85 2,98 0,71 2,2
2811	3,75 0,9 1,1 1,5	30,5 19,6 20,0 25,0	15,6 15,2 16 15,5	23,2 18,2 20,0 21,8	1,02 1,63 1,4 1,1
14/13670	0,1 0,2 0,1 1,3	8 13 14,6 6	6 8 11,6 6,6	13,2 12,4 9 17,2	0,26 2,54 0,71 0,75
4034	0,4 0,2 1,0 0,7	6 12,6 24 12,8	4 6,6 14,6 14,8	10 15,4 10 14	0,43 0,24 0,29 0,37
14/15239	0,2 0,2 0,2 0,2	7,2 9,2 6,6 27,0	6,6 8 6,6 16,2	10 16,8 21 10	0,46 0,77 0,62 0,56
3985	0,1 0,6 0,3 2,4	5 8 11,4 12	4 6 10 11,4	44 29,6 24,6 66	1,31 0,93 0,40 0,24
14/14626	0,7 1,9 1,5 0,5	23 20,3 36 21	16,6 13 19 13	47,6 15,4 33 12	0,44 0,49 0,27 0,28

Bei Betrachtung der Tabelle fallen zwei Patienten auf, bei denen nach normalen präoperativen Werten alle Funktionsproben über die Normalwerte ansteigen. Bei beiden Patienten lag nur der Bromsulphalein-Test mit seinen präoperativen Werten über der Norm. Es war aber auch hier ein erheblicher Anstieg bis zum 8. Tag oder auch erst am 8. Tag zu beobachten.

Bei der ersten Patientin (Kb.-Nr. 1508) wurde eine beidseitige Strumaresektion durchgeführt. Die Patientin war 60 Jahre alt, 160 cm groß und 80 kg schwer. Die Anamnese gab keinerlei Hinweise auf eine frühere Schädigung der Leber. Der präoperative Zustand der Patientin wurde als mäßig bezeichnet.

Die Operation verlief ohne Komplikationen und dauerte 95 Minuten. Die Narkosezeit belief sich auf 125 min, wovon 115 min reine Inhalationszeit waren.

Die Patientin war nach der Narkose sofort ansprechbar.

Am ersten postoperativen Tag war nur ein Anstieg des BSP-Wertes von 1,5 mg auf 3,8 mg zu beobachten.

GLDH (von 0,4 auf 0,1 mU/ml), GPT (von 10 mU/ml auf 8 mU/ml) und besonders AP (von 28,2 mU/ml auf 17 mU/ml) fielen ab. Ein signifikanter Anstieg aller Werte war dann am 4. postoperativen Tag festzustellen: GLDH (2,0 mU/ml); GOT (83 mU/ml); GPT (95 mU/ml); AP (34 mU/ml) und BSP (4,0 mg/100ml).

Innerhalb des Normalbereichs blieb nur noch die AP, was sich bei weiterem Ansteigen aller Werte am 8. postoperativen Tag auch nicht änderte. Die Werte am 8. postoperativen Tag betrugen: GLDH (2,9 mU/ml); GOT (140 mU/ml); GPT (134 mU/ml); AP (44 mU/ml); und BSP (4,1 mg/100ml). Klinisch zeigte die Patientin keine Zeichen einer Leberkomplikation und wurde am 8. Tag nach der Operation in die Kontrolle des Hausarztes entlassen. Spätere Untersuchungsergebnisse waren leider nicht in Erfahrung zu bringen.

Bei dem zweiten Patienten (Kb.-Nr. 3007) wurde ein Femoraler Bypass gelegt und linksseitig eine Nephrektomie vorgenommen. Der Patient war 59 Jahre alt, 172 cm groß und 60,5 kg schwer. Auch hier gab es in der Anamnese keinerlei Hinweise auf eine frühere Leberschädigung. Der präoperative Zustand des Patienten wurde als mäßig bezeichnet. Die Operationsdauer war mit 225 min die längste, innerhalb der von uns untersuchten Gruppe. Die Narkose dauerte 250 min, davon wurde 235 min lang inhaliert.

Die präoperativen Werte blieben mit Ausnahme des Bromsulphalein-Wertes, der mit 0,85 mg erhöht war, innerhalb des Normalbereiches. Auch am ersten und vierten postoperativen Tag wurde kein Ansteigen der Enzymwerte registriert.

Nur der Bromsulphalein-Wert stieg am 1. Tag p.o. auf 2,98 mg an, fiel jedoch am 4. Tag p.o. auf 0,71 mg sogar unter den präoperativen Wert wieder ab. Erst am 8. Tag nach der Operation stiegen alle Werte zum Teil erheblich über den Normalbereich hinaus an. Am 8. Tag betrugen die Werte: GLDH (1,5 mU/ml); GOT (55 mU/ml); GPT (42 mU/ml); AP (128,4 mU/ml) und BSP (2,2 mg/100ml).

Am bemerkenswertesten erscheint hierbei der Anstieg der AP von 26 mU/ml auf 128,4 mU/ml zu sein.

Klinisch zeigten sich jedoch keine Anzeichen eines Ikterus. Der Patient wurde am 9. Tag nach der Operation in ein benachbartes Krankenhaus verlegt. 14 Tage nach der Entlassung wurden nochmals Enzymwerte bestimmt. Es war ein Abfall der Transaminasen in den Normalbereich feststellbar (GOT 8 mU/ml; GPT 4 mU/ml). Auch die AP war gefallen, jedoch lag sie mit 70 mU/ml noch außerhalb der Norm.

Der Patient wurde 2 Tage nach der letzten Messung mit dem Verdacht auf ein retroperitoneales Haematom erneut, jedoch in Halothan-Narkose, operiert. Er überlebte diesen Eingriff nicht und starb an akutem Kreislaufversagen. Ein Zusammenhang des späteren Todes des Patienten mit der Ethrane-Narkose ist auszuschließen.

Der Anstieg der Werte läßt auf eine leichte, zeitlich begrenzte Schädigung der Leber schließen, jedoch sind die Werte nicht so hoch, daß man eine akute Hepatitis vermuten könnte. Auch das Fehlen der klinischen Symptome spricht gegen ein akutes Geschehen.

Bei einem Patienten (KB.-Nr. 28811) wurden leicht erhöhte präoperative Werte festgestellt (GLDH 3,4 mU/ml; GOT 30,6 mU; GPT 15,6 mU/ml). Die Werte fielen jedoch in der postoperativen Phase zum Teil erheblich wieder ab. Die Diagnose lautete auf ein autonomes Adenom der rechten Schilddrüse. Es wurde eine Strumaresektion mit Resektion des Lobus pyramidalis vorgenommen.

Der Patient war 44 Jahre alt, 164 cm groß und 64 kg schwer. Sein präoperativer Zustand wurde mit mäßig angegeben. Ungefähr ein Monat vor der Operation waren die Transaminasen mit GOT 32 mU/ml und GPT 18 mU/ml schon erhöht. Die Erklärung für die hohen Transaminase-Werte liegt, wie aus der Anamnese hervorgeht, möglicherweise in dem täglichen Alkoholkonsum des Patienten.

2. Die vergleichende Darstellung der Leberfunktionsproben

Die Messwerte der einzelnen Leberfunktionsproben, von denen mit Ethrane narkotisierten Patienten, sind in Kurven, die sich jeweils am Schluß der Besprechung befinden, dargestellt.

Als Vergleich sind in gesonderten Darstellungen die von mir durchgeführten Ethrane-Messungen mit den Mittelwertskurven von 20 mit Halothan narkotisierten Patienten (47) und 15 Patienten, die bei intraperitonealen Operationen

mit Ethrane narkotisiert wurden,dargestellt.¹⁾

Die Halothan-Untersuchungen fanden bei extraperitonealen Operationen statt. Beide Vergleichsmessungen wurden an denselben Photometern und mit denselben Tests (Ausnahme BSP s.u.) wie meine Messungen durchgeführt. Die Narkosen wurden von denselben Anästhesisten vorgenommen, so daß eine möglichst große Übereinstimmung und damit eine Vergleichbarkeit der einzelnen Kurven miteinander gegeben war. Bei der Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichung sind die Ergebnisse des Patienten (Kb.-Nr. 1508) bei den Transaminasen am 4. und 8. p.o. Tag nicht berücksichtigt worden. Die ermittelten Werte weichen so deutlich von denen der übrigen Patienten ab, daß die sonst weitgehend einheitlichen Werte verwischt und das Bild des Kollektivs damit zu sehr beeinflusst würde. Der Patient (Kb.-Nr.1508) wurde bereits eingehend besprochen (s.o.).

Auf der Ordinate sind die Maßeinheiten für die entsprechenden Bestimmungen eingezeichnet. Die Abszisse enthält die Zeitpunkte, an denen die Messungen erfolgten. -1 bedeutet den Tag vor der Operation, die +1, +4 und +7/8 die entsprechenden Tage nach der Operation. Die Mittelwerte der Messungen für die einzelnen Zeitpunkte wurden zu einer Kurve verbunden. Die Standardabweichung ist durch eine nach oben und unten begrenzte Senkrechte dargestellt. Der Normalwert ist durch eine Punkt-Strich-Linie, parallel zur Abszisse verlaufend, angegeben. Die Mittelwertskurven, der von mir vorgenommenen Messungen, sind in allen Darstellungen gestrichelt gezeichnet.

1)

Die Untersuchungen wurden von J.Grundmann zur Erlangung des Doktorgrades ebenfalls im Anästhesie-Zentrum der Philipps-Universität Marburg durchgeführt.

A. Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

Außer dem schon besprochenen Patienten (Kb.-Nr. 2811) finden wir am Tag vor der Operation noch weitere 3 Patienten mit leicht erhöhten Werten. Von denen jedoch nur einer (Kb.-Nr. 14626) mit 23 mU/ml nicht in unmittelbarer Nähe des Normbereichs liegt¹⁾. Acht Patienten haben jeweils am 1. und 4. Tag nach der Operation erhöhte Werte, wobei der oben erwähnte Patient (Kb.-Nr. 14626) mit 20,3 mU/ml und 36 mU/ml die höchsten Werte aufweist. Ansonsten liegt nur noch ein Wert über 20 mU/ml. Von den 6 Patienten, die am 8. p.o. Tag noch einen erhöhten Wert zeigen, liegt nur bei 3 Patienten ein Anstieg gegenüber dem präoperativen Wert vor. Bei allen 4 Patienten, die schon am Tag vor der Operation Werte über der Norm hatten, blieben gegenüber dem 8. p.o. Tag in 2 Fällen die Werte annähernd konstant, während sie bei den beiden anderen Patienten sogar sanken.

Der Mittelwert vor der Operation beträgt 11,8 mU/ml. Die Kurve steigt, über 13,7 mU/ml am 1. p.o. Tag, 14,8 mU/ml am 4. Tag auf 16,9 mU/ml am 8. p.o. Tag an. Bei der Beurteilung des Anstiegs muß die große Standardabweichung am 8. p.o. Tag mit berücksichtigt werden und auch die Tatsache, daß 7 Werte innerhalb der Norm und 3 Werte nur knapp darüberliegen (Abb. 2, S. 28).

Im Vergleich mit Halothan erkennt man bei beiden Kurven einen Anstieg bis zum 4. Tag, der bei Halothan aber bedeutend ausgeprägter ist. (Halothan 15,4 mU/ml; Ethrane 14,8 mU/ml). Während die Ethrane-Kurve weiter gering ansteigt, fällt die Kurve bei Halothan auf 13,2 mU/ml ab,

1) Der Patient (Kb.-Nr. 1508) wurde, wie auch bei der Besprechung der GPT, nicht berücksichtigt. Er wurde oben schon ausführlich besprochen.

und liegt damit knapp über dem Normalbereich. Bei der Beurteilung der beiden Kurven darf der unterschiedlich hohe Ausgangswert am -1. Tag nicht außer Acht gelassen werden. (Ethrane 11,8 mU/ml; Halothan 8,5 mU/ml), (Abb. 3, S. 29).

In der Kurve der intraperitonealen Operation zeigt sich in dem signifikanten Anstieg von 9,9 mU/ml am -1. Tag auf 22,1 mU/ml, am +1. Tag deutlich die größere Belastung durch die Operation gegenüber den extraperitonealen Operierten. Auch am 4. Tag nach der Operation liegt der Mittelwert mit 20,7 mU/ml noch weit über dem Mittelwert bei den extraperitonealen Operationen (14,8 mU/ml). Am 8 p.o Tag fällt die Kurve bei den intraperitonealen Operationen steil ab und liegt mit 12,9 mU/ml sogar unter dem Wert unserer Messungen an diesem Tag (16,9 mU/ml) (Abb.4, S. 30).

ETHRANE

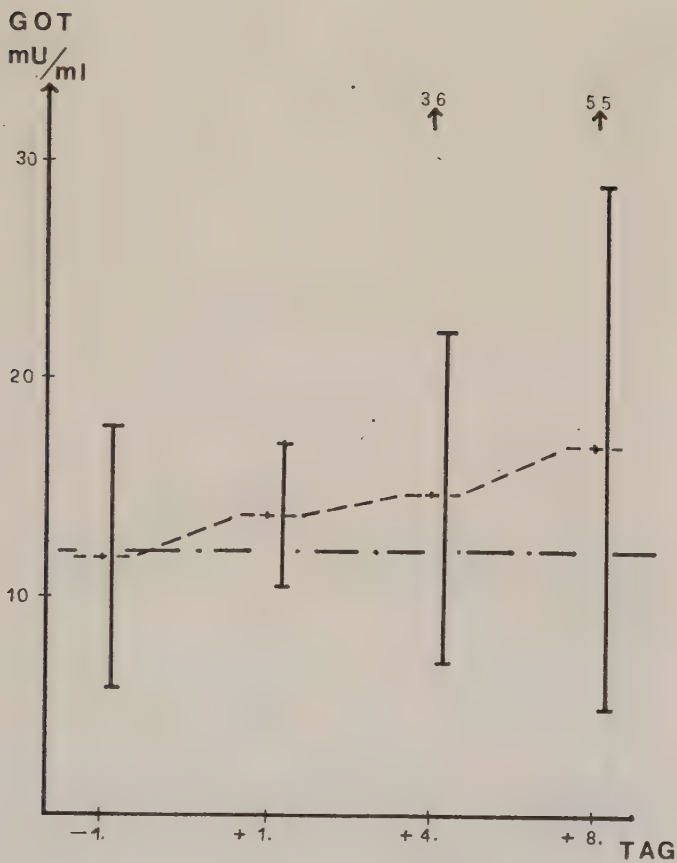
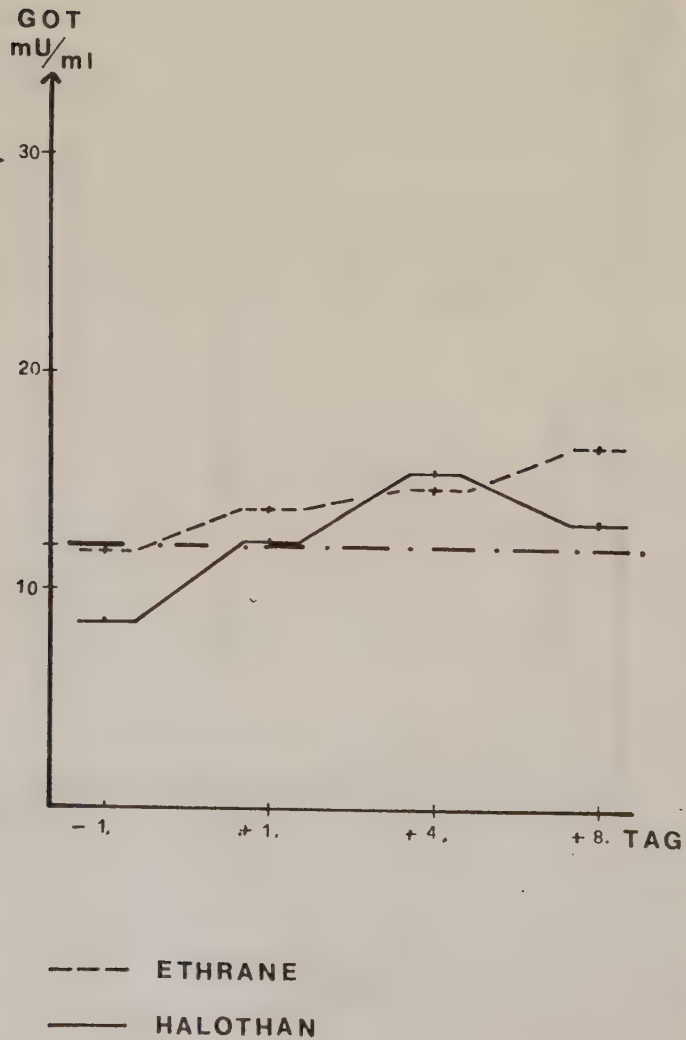
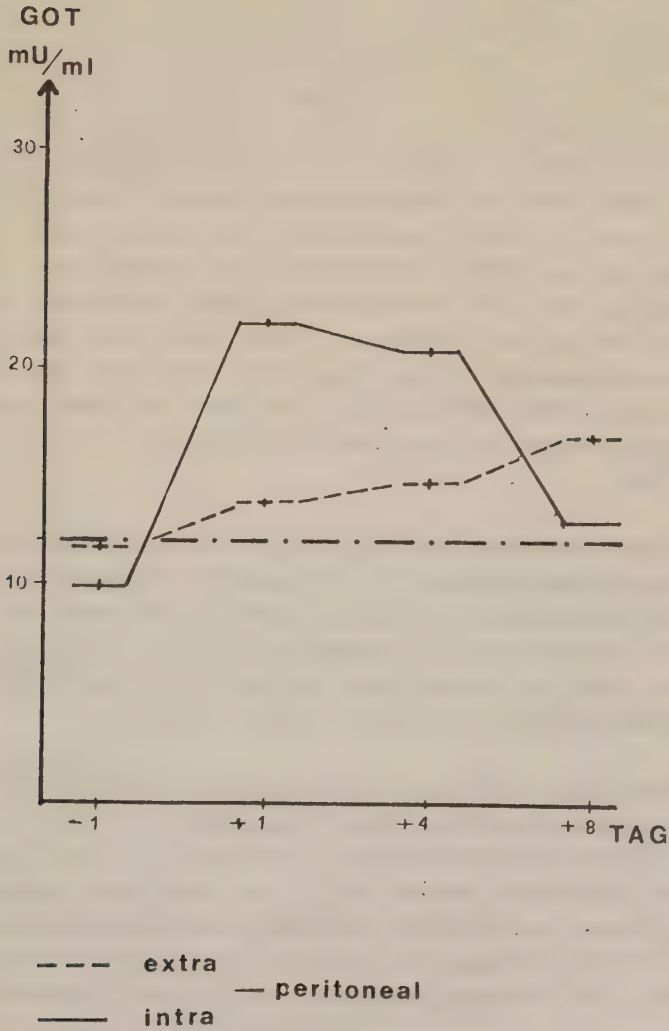


Abb.: 2

ETHRANE — HALOTHAN



INTRA — EXTRAPERITONEAL



B. Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Bei Betrachtung der Werte am präoperativen Tag finden wir nur zwei Werte, die mit 15,6 mU/ml und 16,6 mU/ml leicht erhöht sind. Beide Patienten weisen auch am 1. p.o. Tag die einzigen erhöhten Werte auf, die jedoch beide mit 15,2 mU/ml und 13 mU/ml leicht gefallen sind. Am 4. p.o. Tag sind die Werte von 5 Patienten erhöht, wobei die höchsten Werte mit 16 mU/ml und 19 mU/ml bei den beiden, schon erwähnten Patienten, zu finden sind. Bei der Messung am 8.Tag sind 7 Werte über dem Normalbereich. Jedoch liegen alle Werte unter 16,5 mU/ml, außer dem schon besprochenen Patienten (Kb.-Nr. 3007) mit 42 mU/ml. Die beiden Werte, die präoperativ über dem Normalbereich lagen, fielen zwar beide mit 15,5 mU/ml und 13 mU/ml ab, lagen damit aber immer noch über dem Normalwert. Es war also am 8. p.o. Tag, gegenüber den präoperativen Werten, bei 5 Patienten ein, wenn auch nur geringer Anstieg, über den Normalbereich hinaus festzustellen.

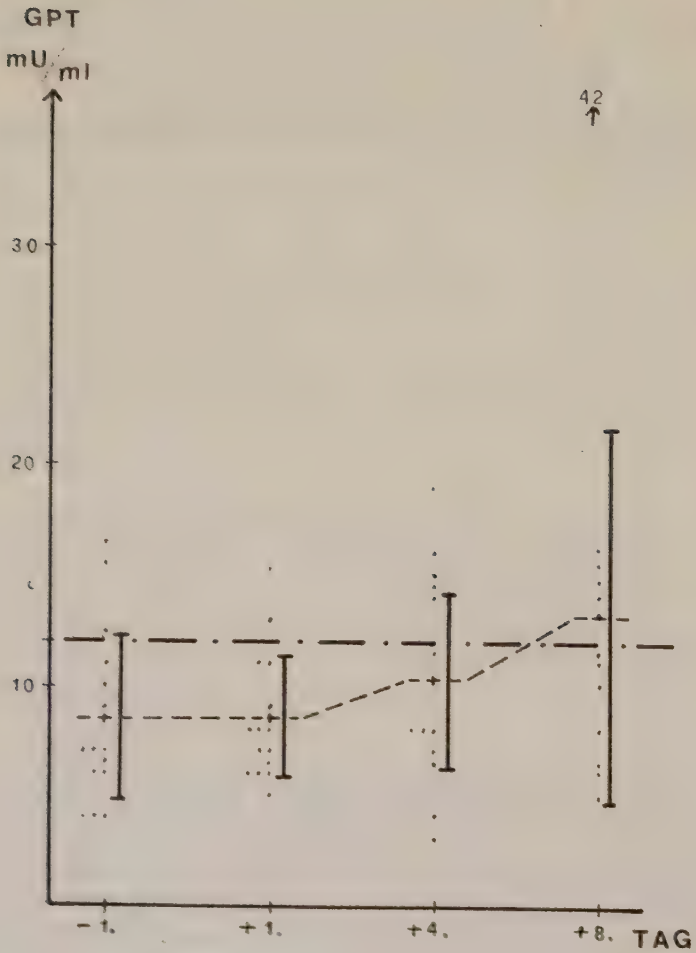
Die Mittelwertskurve verläuft bis zum 4. p.o. Tag innerhalb des Normalbereichs. Die Mittelwerte am Tag vor und nach der Operation sind mit 8,4 mU/ml gleich groß. Zum 4. p.o. Tag ist dann ein Anstieg auf 10,3 mU/ml festzustellen. Mit 13,2 mU/ml liegt der Wert am 8. Tag nach der Operation knapp über der Norm. (Abb. 5, S. 33).

Beim Vergleich Halothan - Ethrane fällt die Parallelität der Kurven zueinander am Tag vor und nach der Operation auf. Die Halothan-Werte liegen mit jeweils 6,1 mU/ml tiefer als die Werte bei Ethrane. Am 4. p.o. Tag jedoch steigen beide Kurven auf annähernd denselben Mittelwert an (Halothan 10 mU/ml, Ethrane 10,3 mU/ml). Während die Kurve bei Ethrane auch weiterhin ansteigt (13,2 mU/ml), bleibt sie

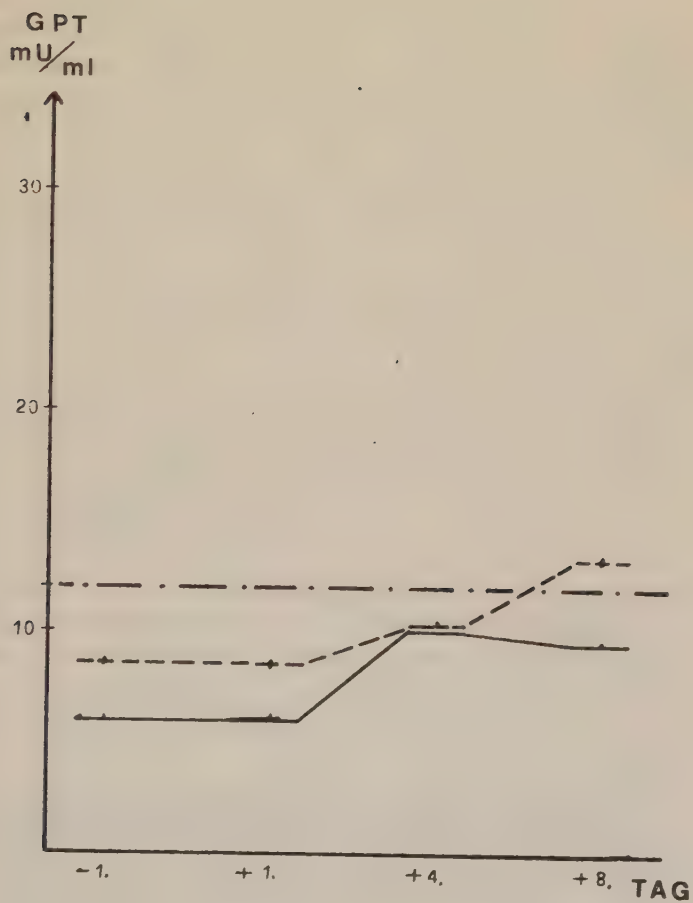
bei Halothan im Normalbereich und fällt leicht auf 9,6 mU/ml ab (Abb. 6, S. 34).

Der Mittelwert bei den Messungen der intraperitonealen Operationen liegt mit 7,7 mU/ml am Tag vor der Operation gering unterhalb des Mittelwertes unserer Messungen. Die Kurve bei den intraperitoneal Operierten steigt in der postoperativen Phase steil über den Normalbereich hinaus an und liegt mit 17,7 mU/ml, 17,2 mU/ml und 14,1 mU/ml zu jeder Zeit über den Mittelwerten bei den extraperitonealen Operationen (Abb. 7, S.35).

ETHRANE



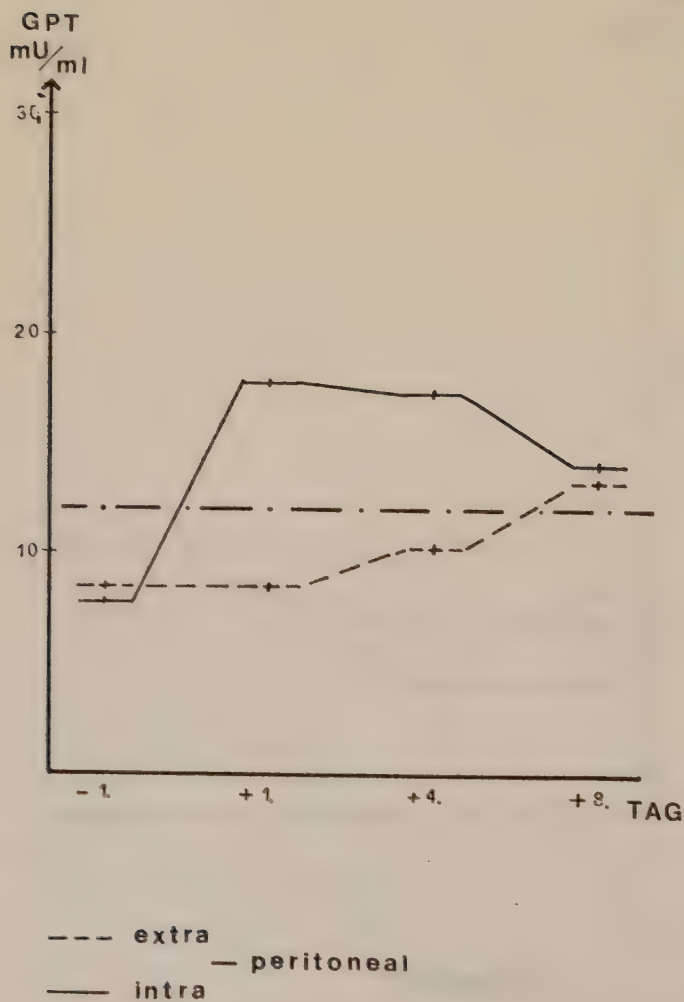
ETHRANE — HALOTHAN



--- ETHRANE

— HALOTHAN

INTRA — EXTRAPERITONEAL



C. Die Glutamat-Lactat-Dehydrogenase

Bei nur 2 Patienten wurde präoperativ ein erhöhter Enzymwert gefunden. Dabei liegt der eine Wert nur gering über der Norm (1,4 mU/ml), während der andere mit 3,7 mU/ml stärker erhöht ist¹⁾. Am 1. p.o. Tag sind 3 Messwerte erhöht, wobei der Wert der präoperativen Erhöhung des einen Patienten mit 1,4 mU/ml konstant blieb, der andere sich mit 0,9 mU/ml innerhalb der Norm befand. Die anderen angestiegenen Werte betrugen 1,9 mU/ml und 2,1 mU/ml. 8 Patienten haben am 4. Tag nach der Operation gesteigerte GLDH-Aktivitäten, wobei jedoch nur 2 mit 2,0 mU/ml und 2,5 mU/ml über dem Doppelten der Norm liegen. Die 2,0 mU/ml hatte der Patient (Kb.-Nr. 1508) (s.o.), der auch von den 7 gesteigerten Werten des 8. p.o. Tages mit 2,9 mU/ml den höchsten verzeichnete. 6 der 7 erhöhten Werte bedeuteten eine Erhöhung gegenüber den Ausgangswerten. Bei einem Patienten (Kb.-Nr. 2811) fiel der Wert von präoperativ 3,7 mU/ml auf 1,5 mU/ml am 8. Tag ab.

Die Mittelwertskurve steigt langsam von 0,61 mU/ml am präoperativen Tag auf 0,72 mU/ml am 1. p.o. Tag an. Genau mit der obersten Grenze des Normalwertes identisch ist der Mittelwert am 4. Tag nach der Operation. Mit 1,0 mU/ml am 8. Tag liegt er knapp darüber (Abb. 8, S. 38).

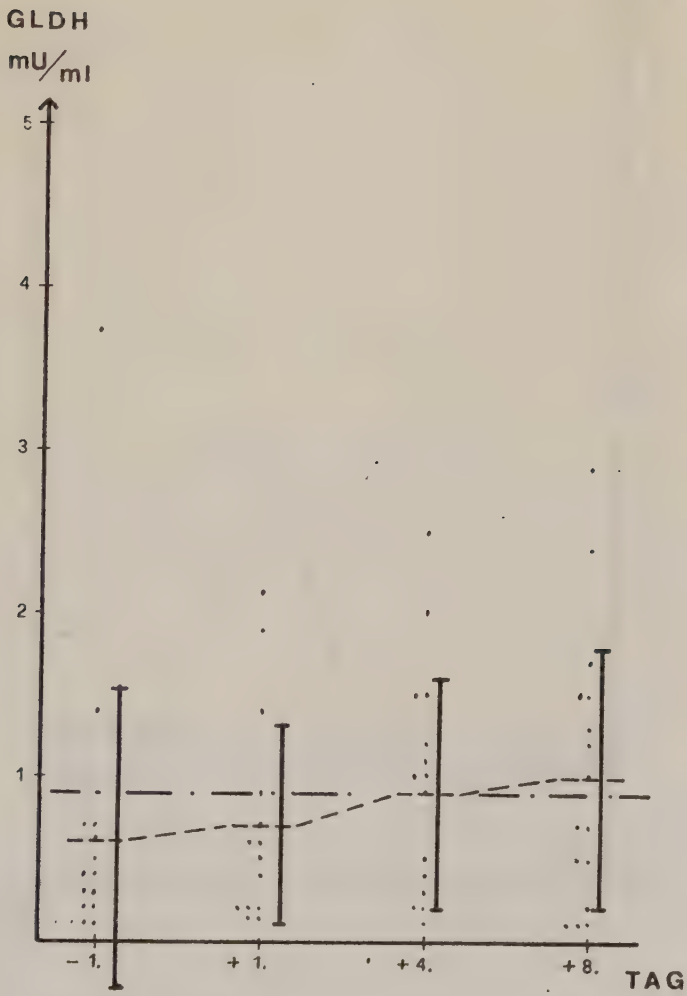
Die Mittelwertskurve von Halothan liegt an den beiden ersten Messtagen genau auf der Grenze des Normalbereichs und damit höher als die Kurve von Ethrane. Besonders deutlich wird der Unterschied am 4. p.o. Tag. Die Halothan-Kurve

1) Besprechung des Patienten (Kb.-Nr. 2811) s.o.

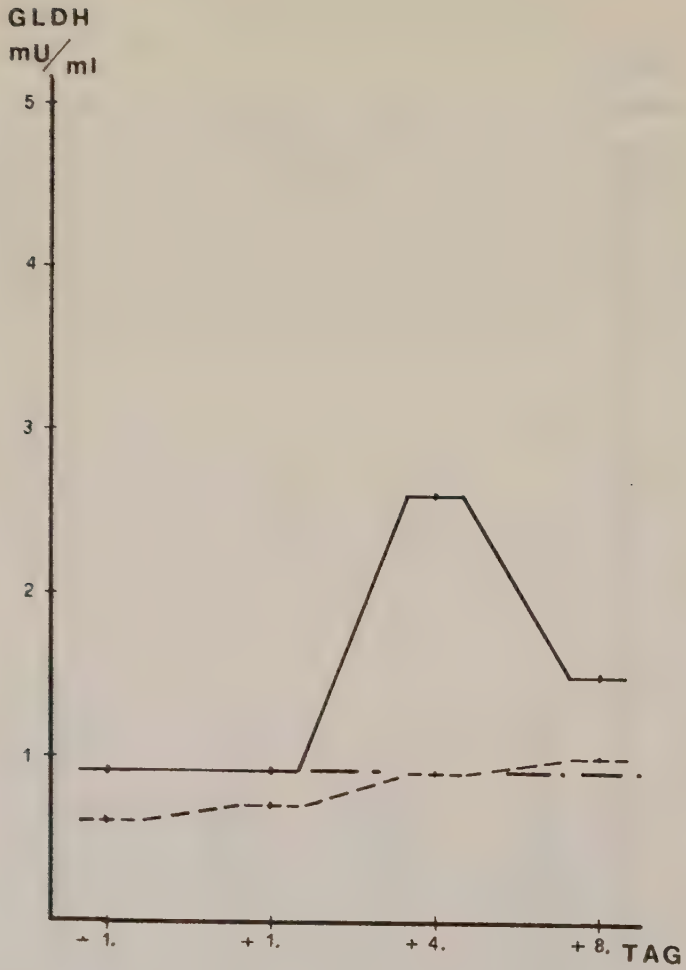
steigt signifikant auf 2,6 mU/ml an und liegt damit wesentlich höher als der Mittelwert von Ethrane mit 0,9 mU/ml. Eine Annäherung beider Kurven erfolgt am 8. Tag, an dem der Mittelwert von Halothan auf 1,58 mU/ml fällt, während Ethrane geringfügig auf 1,0 mU/ml ansteigt (Abb.9, S.39).

Der unterschiedliche Verlauf der Mittelwertskurven bei den intra- und extraperitonealen Operationen wird hier besonders deutlich. Die Mittelwerte der intraperitonealen Operierten erreichen in der postoperativen Phase mit 2,7 mU/ml, 3,95 mU/ml und 1,9 mU/ml zum Teil das Vierfache des Normalwertes und liegen damit erheblich über den extraperitonealen Werten (Abb. 10, S. 40).

ETHRANE

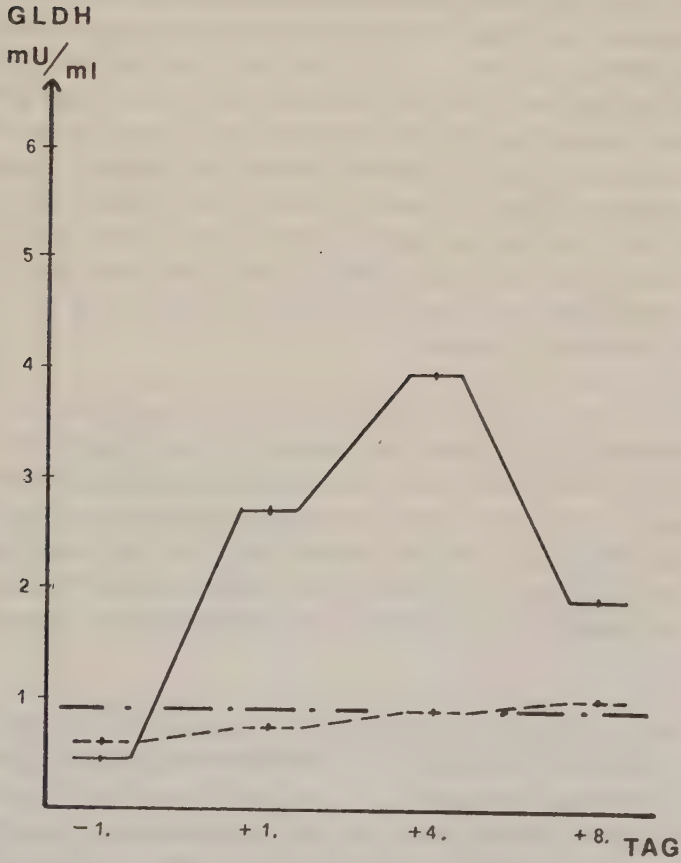


ETHRANE — HALOTHAN



--- ETHRANE
— HALOTHAN

INTRA — EXTRAPERITONEAL



--- extra
— peritoneal
—— intra

D. Die alkalische Phosphatase

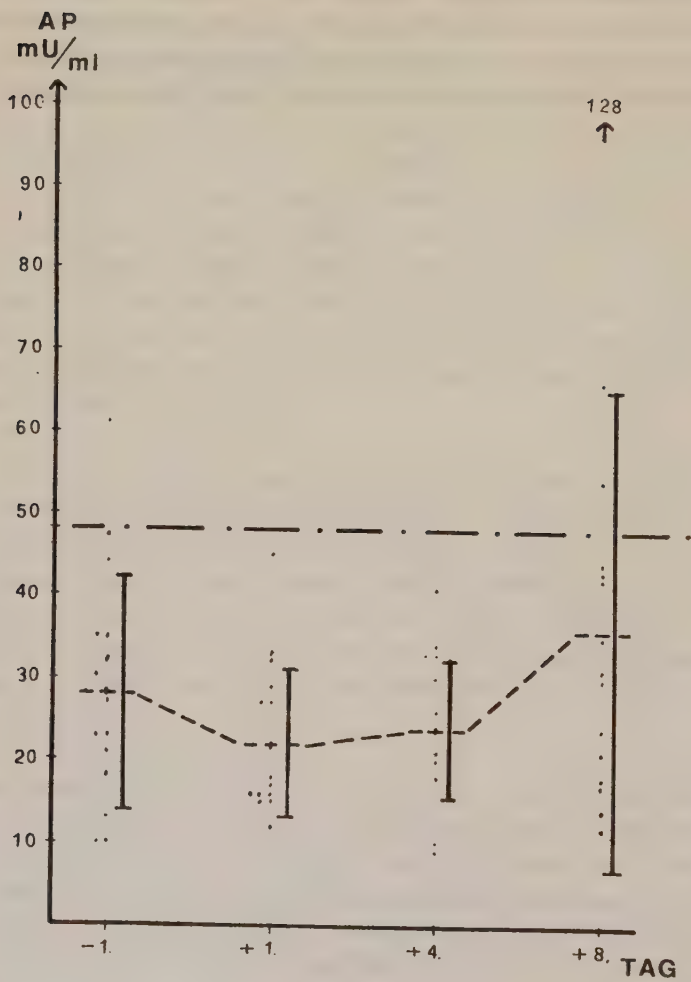
Mit Ausnahme von 4 Werten bei 3 Patienten bleiben alle anderen Messungen innerhalb des Normalbereichs. Als einziger präoperativer Wert liegt bei Patient (Kb.-Nr. 1793) die Messung mit 61,6 mU/ml über der Norm. Sie fällt dann am 1. postoperativen und am 4. p.o. Tag auf 45 mU/ml bzw. 24 mU in den Normalbereich ab. Die Messung am 8. Tag liegt mit 54 mU/ml wieder knapp über der Norm. Bei diesen Patienten ist außer der AP nur die GOT an diesem Tag minimal erhöht. Die 2 anderen Patienten weisen jeweils am 8. Tag eine Erhöhung auf, die bei dem Patienten mit der Kb.-Nr. 3007 (s.o.) sogar recht erheblich ist (128,4 mU/ml). Der Wert des 3. Patienten liegt bei 66 mU/ml. Bei ihm ist die GLDH an diesem Tag ebenfalls erhöht.

Die Mittelwertskurve verläuft ungefähr in der Mitte des Normalbereichs. Die Werte der ersten 3 Tage liegen mit 28,5 mU/ml präoperativ und 22,9 mU/ml postoperativ dicht zusammen. Der leichte Anstieg der Mittelwertskurve am 8. Tag auf 36,7 mU/ml ist wohl in erster Linie auf den sehr hohen Wert des Patienten mit der Kb.-Nr. 3007 zurückzuführen. Dies wird auch durch die große Standardabweichung bestätigt (Abb. 11, S. 43).

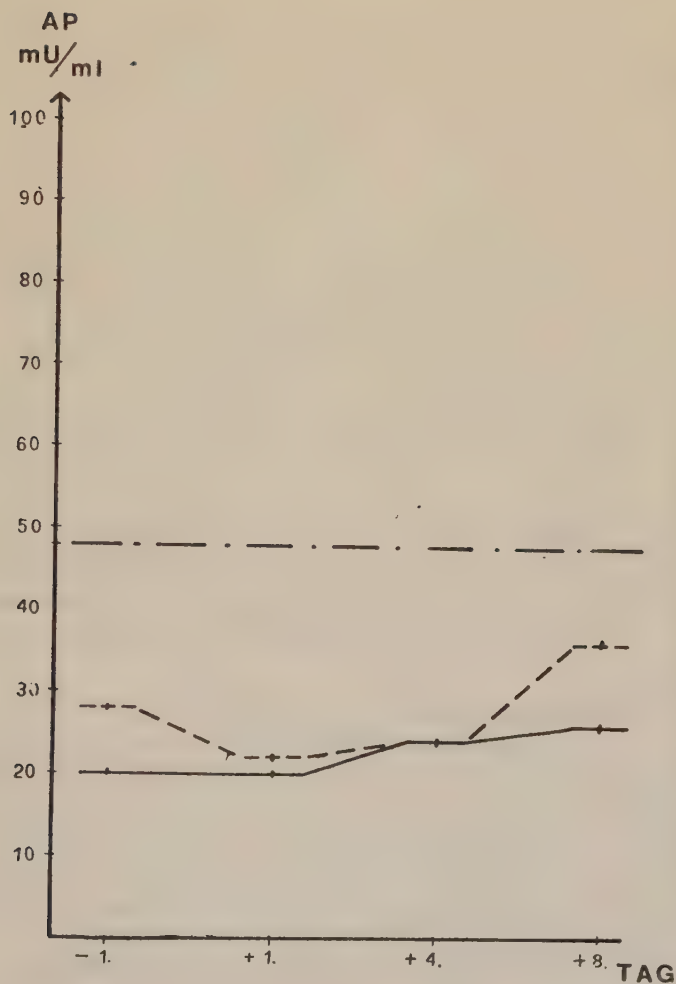
Beim Vergleich mit Halothan fällt auf, daß dort ebenfalls kein Mittelwert außerhalb des Normalbereichs liegt. Die Halothan-Werte am Tag vor und nach der Operation liegen bei 20 mU/ml und steigen am 4. Tag auf denselben Wert der Ethrane-Kurve (24,9 mU/ml). Der Anstieg am 8. Tag ist mit 26 mU/ml geringer als der Anstieg bei Ethrane (Abb. 12, S. 44).

Alle Mittelwerte der Messungen bei den intraperitonealen Operationen liegen in der postoperativen Phase über den extraperitonealen Werten, jedoch noch innerhalb des Normalbereichs. Nach geringfügigem Abfall von 28 mU/ml auf 26 mU/ml am ersten postoperativen Tag steigen die Werte über 37,5 mU/ml auf 47,1 mU/ml am 8. p.o. Tag an (Abb.13, S. 45).

ETHRANE



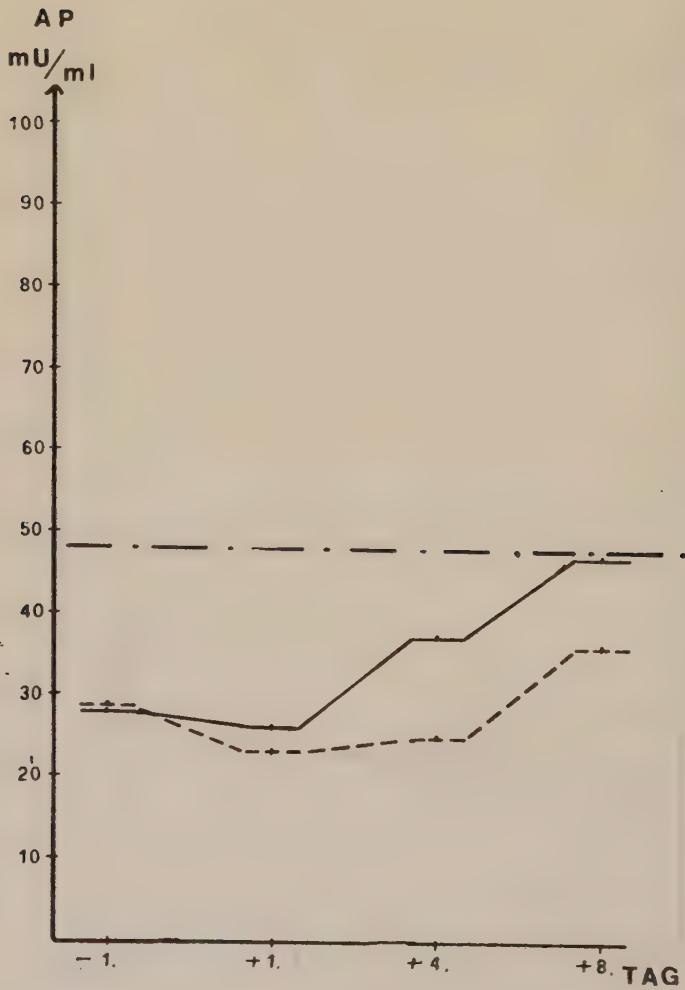
ETHRANE — HALOTHAN



--- ETHRANE

— HALOTHAN

INTRA — EXTRAPERITONEAL



--- extra
— intra
— peritoneal

E. Die Bromsulphalein-Retention

Die Bromsulphalein-Werte liegen mit wenigen Ausnahmen sowohl prä- als auch postoperativ alle über der Norm. Extrem hohe Werte traten bei einem Patienten (Kb.-Nr. 7885) in der postoperativen Phase auf. So wurden am 1. p.o. Tag 10,0 mg gemessen. Am 4. und 8. Tag fielen dann aber die Werte deutlich auf 7,2 mg bzw. 5,2 mg ab.

Die Enzym-Tests befanden sich bei diesen Patienten mit ihren Ergebnissen zu jeder Zeit innerhalb des Normalbereichs.

Es handelte sich um eine 68-jährige Patientin, bei der eine beidseitige Strumaresektion durchgeführt wurde. Bei einer Größe von 172 cm litt sie mit 99 kg an Übergewicht. Die Narkosezeit war mit 125 min, wie auch die Operations- und Inhalationszeit mit je 100 min nicht sehr lang, so daß darin keine Erklärung für die Erhöhung zu sehen ist. Ihr präoperativer Zustand wurde als gut bezeichnet und es kam während oder nach der Operation zu keinerlei Komplikationen. Aus der Anamnese war zu erfahren, daß sie sich vor etwa einem Jahr einer Cholecystektomie unterziehen mußte.

Spätere BSP-Messungen wurden nicht vorgenommen.

Bei genauerer Betrachtung der BSP-Werte fällt auf, daß bei 8 Patienten ein konstanter Abfall am 4. und 8. p.o. Tag gegenüber dem Tag nach der Operation festzustellen ist. Bei 4 Patienten ist zwar ein Anstieg zum 8. Tag zu erkennen, doch befinden sich bei 2 der 4 Patienten die Werte noch innerhalb der Norm. Die beiden anderen Patienten liegen mit ihrem Wert am 8. Tag noch unter dem präoperativen Wert.

Unter den noch verbleibenden 3 Patienten befinden sich die beiden Patienten (Kb.-Nr. 1508 und 3007), die Anstiege in allen 5 Tests am 8. Tag hatten (s.o.). Der Patient mit der

Kb.-Nr. 13670, der präoperativ einen Wert von 0,26 mg/ml hatte, liegt mit seinem Wert am Tag nach der Operation bei 2,54 mg/ml. Der Wert fällt zum 4. Tag extrem auf 0,71 mg/ml ab. Der Wiederanstieg war mit 0,04 mg/ml auf 0,75 mg/ml unerheblich. Bei 8 Patienten lag das Ergebnis des 8. Tages nach der Operation über dem Ausgangswert vor der Operation.

Die Werte eines Patienten (Kb.-Nr. 7885) wurden bei der Mittelwertsberechnung nicht berücksichtigt, da sie die Gesamtheit zu sehr verändert hätten.

Die Mittelwertskurve von Ethrane liegt zu jeder Zeit über der Norm (Abb. 14, S.50). Besonders deutlich ist der Anstieg vom 1. präoperativen zum 1. postoperativen Tag von 0,71 mg/ml auf 1,53 mg/ml. Die Mittelwerte der beiden letzten Tage sind mit 0,88 mg/ml bzw. 0,89 mg/ml annähernd gleich. Sie liegen damit noch über dem Mittelwert des präoperativen Tages.

Interessant ist der Vergleich der 5 Gefäßoperierten mit den Patienten, bei denen Strumaresektionen durchgeführt wurden. Bei allen 5 Gefäßoperierten sind die Bromsulphalein-Werte unterhalb oder in unmittelbarer Nähe der Normgrenze.

Die Mittelwerte an den einzelnen Tagen bestätigen das

(-1, 0,53 mg/ml; +1, 0,47 mg/ml; +4, 0,28 mg/ml; +8, 0,27 mg/ml).

Die Höhe des Mittelwerts am präoperativen Tag resultiert in erster Linie aus dem sehr hohen Wert eines Patienten (Kb.-Nr. 3985). Mit 1,31 mg/ml liegt dieser Wert etwa um das dreifache höher, als der nächsthöhere eines gefäßoperierten Patienten.

Nach der Operation scheint eine Besserung bei diesem Patienten eingetreten zu sein, da die Werte über 0,93 mg/ml, 0,40 mg/ml, auf 0,24 mg/ml fallen und damit der Wert am 8. Tag innerhalb des Normalbereichs liegt.

Der Vergleich der Ethrane- mit den Halothanmittelwerten fällt schwer, da wir, wie es die Firma Merck, Darmstadt, selbst empfiehlt, nicht den 45 Minuten-Retentions-Test, der den Halothanmittelwerten zugrunde liegt, durchführten. Bei dem 45 Minuten-Test wurde die Farbstoff-Retention als relativer Wert in % der Anfangskonzentration ausgedrückt. Ihre Empfehlung begründet die Firma Merck damit, daß sich die BSP-Anfangskonzentration, infolge der in dieser Phase sehr raschen Elimination des Farbstoffs, nicht exakt fassen läßt und darüber hinaus noch Zeitfehler bei der Blutentnahme leicht vorkommen können (51). In Abb. 15, S. 51 sind die Mittelwerte des 45 Minuten-Retentions-Tests in % der Anfangskonzentration dargestellt, wie sie aus der Arbeit von LÖHLEIN entnommen wurden(47).

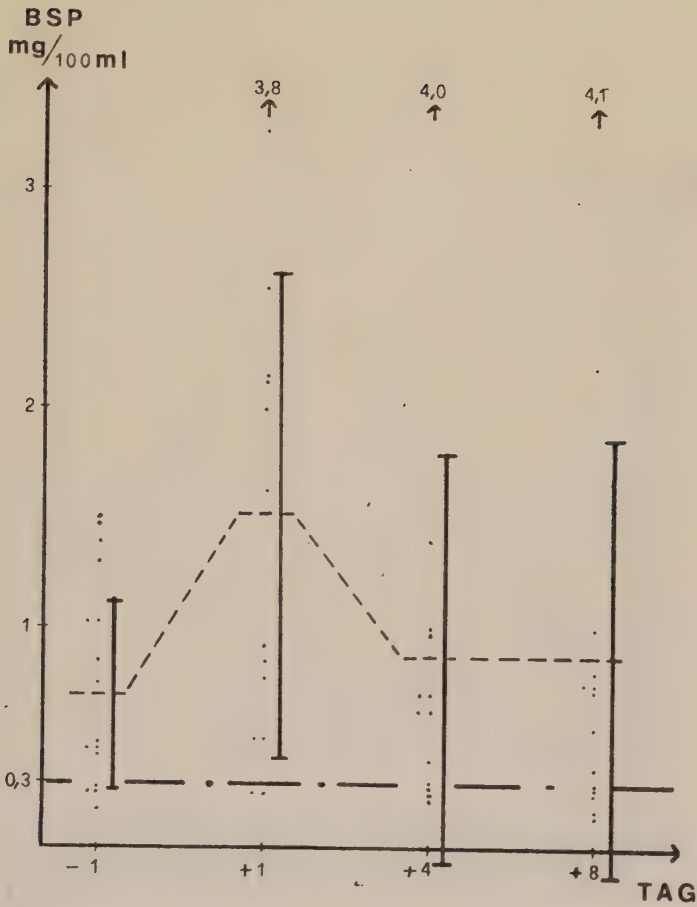
Wir entschlossen uns daher die Mittelwerte unserer, als auch der Halothan-Messwerte in Prozent der jeweiligen obersten Normgrenze anzugeben (Abb. 16, S. 52).

Damit soll gewährleistet sein, daß die Relationen hinsichtlich Kurve und Normalbereich für beide Messungen vergleichbar sind. Die Grenzen der Normalbereiche wurden mit 100% gleichgesetzt. Das Ergebnis zeigt eine deutliche Erhöhung der Mittelwerte speziell in der postoperativen Phase. Besonders ausgeprägt ist der Anstieg in der Ethrane-Kurve. Über der Norm liegt schon der präoperative Wert mit 236%, doch steigt die Kurve am 1. p.o. Tag noch weiter auf 510% an. Der Anstieg in der Halothan-Kurve ist im Vergleich dazu von 72% auf 180% gering. 180% der Normgrenze ist auch noch der Wert am 4. postoperativen Tag. Er fällt dann aber zum 8. Tag hin auf 118% ab und liegt damit noch knapp über der Norm.

Die vergleichbaren Ethrane-Werte liegen am 4. und 8. Tag nach der Operation um 290%.

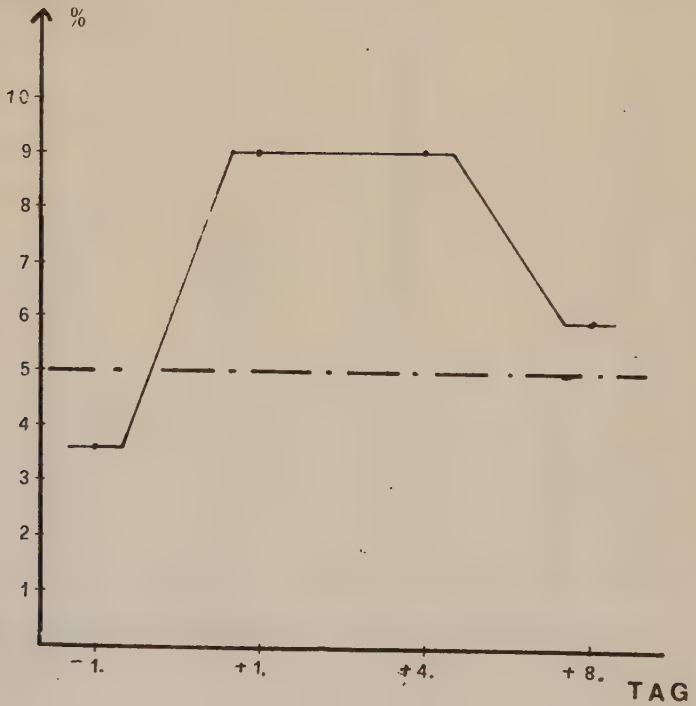
Die Mittelwertskurven der extra- und intraperitonealen Operationen verlaufen am Tag vor und nach der Operation nahezu parallel. Die intraperitonealen Werte liegen dabei mit 0,79 mg und 1,6 mg geringfügig höher und steigen am 4. p.o. Tag noch auf 1,7 mg an. Während ein Absinken der Werte nach den extraperitonealen Operationen schon am 4. Tag auf 0,88 mg festzustellen ist, geschieht dies in der Vergleichskurve erst am 8. Tag nach der Operation auf 1,4 mg (Abb. 17, S. 53).

ETHRANE

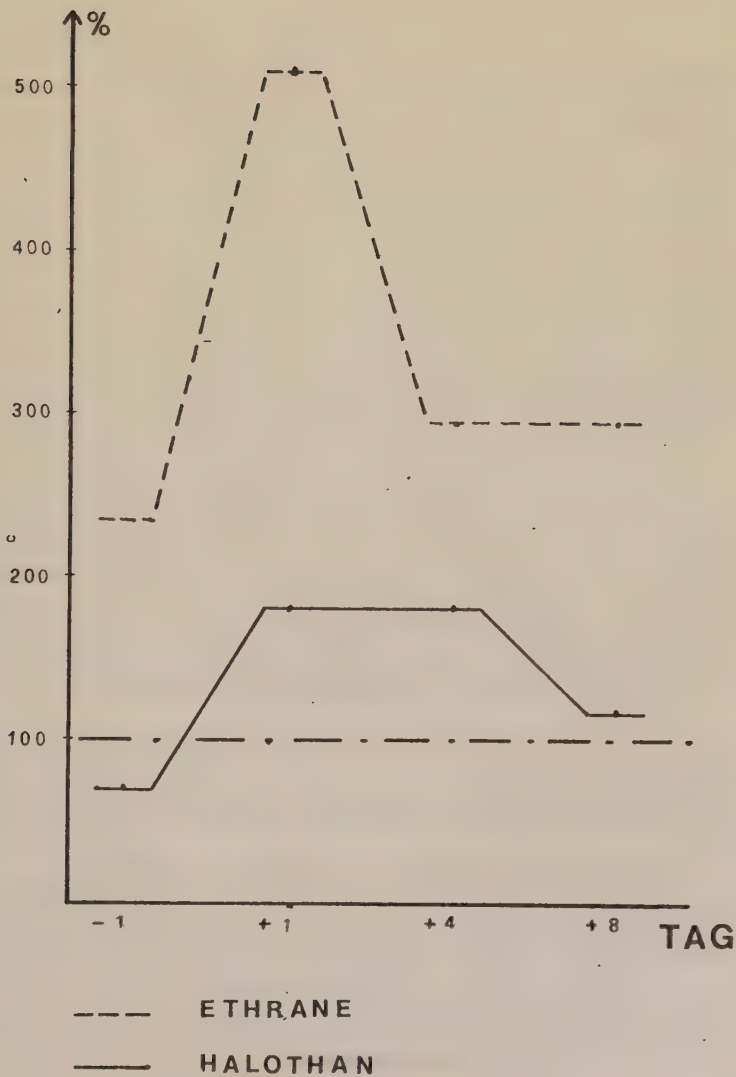


HALOTHAN

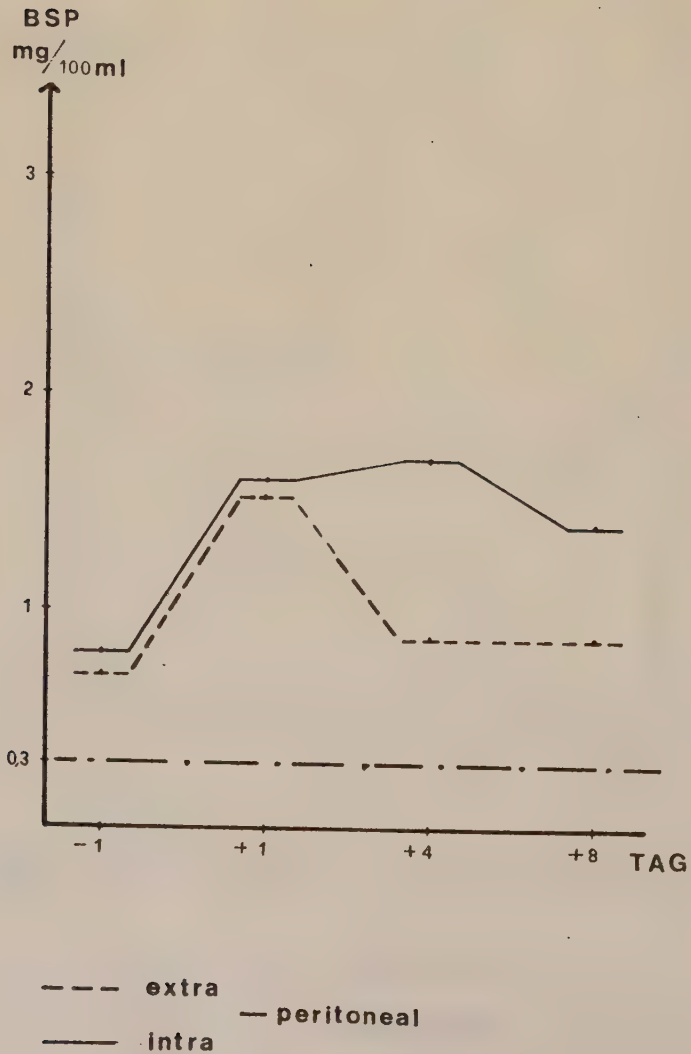
BSP -
Retention



ETHRANE - HALOTHAN



INTRA — EXTRAPERITONEAL



IV. DISKUSSION

Unsere Untersuchungen wurden an 15 Patienten, die sämtlich Ethrane-Narkosen erhielten, durchgeführt. Die Aufgabe bestand darin, mit Hilfe verschiedener Enzym-Tests (GOT, GPT, GLDH, AP) und des Bromsulphalein-Retentions-tests eine Beurteilung der postoperativen Leberfunktion, in der Woche nach der Operation, zu ermöglichen. Da der mögliche Einfluß von Ethrane auf die Leber nicht von den chirurgischen Maßnahmen, die ebenfalls eine Leberirritation hervorrufen können, zu trennen ist, war es naheliegend die Untersuchungen im Zusammenhang mit Ethrane mit schon früher durchgeführten Untersuchungen bei Halothan-Narkosen zu vergleichen (47). Um den Einfluß der eigentlichen Operation ungefähr abschätzen zu können, wurde zum Vergleich noch eine von einem anderen Autor gleichzeitig durchgeführte Untersuchung herangezogen, die eine Beurteilung der postoperativen Leberfunktion nach Ethrane-Narkosen bei intraperitonealen Operationen zum Thema hatte (s. S. 24). Bei den Vergleichen kamen uns die sehr ähnlichen Patientenkollektive, die Gleichheit der angewendeten Narkosetechnik, die nahezu gleichen Operationen im Fall des Halothan-Vergleichs und die unter gleichen Bedingungen durchgeführten Messungen zugute.

Bei Betrachtung der Ethrane-Untersuchungen kann zunächst festgestellt werden, daß bei den untersuchten Patienten postoperativ keine deutlichen Schädigungen der Leber nachzuweisen waren.

Ein kontinuierliches Ansteigen der Werte zeigte sich bei einem Patienten, bei einem anderen ein plötzlicher Anstieg am 8. Tag nach der Operation. Aus der Höhe der gemessenen Enzymaktivitäten bei beiden Patienten läßt sich

jedoch lediglich auf eine Beeinträchtigung der Leberfunktion und nicht auf ein akutes entzündliches Geschehen schließen. Bei beiden Patienten waren keine klinischen Symptome einer Lebererkrankung festzustellen.

Bei einem anderen Patienten waren die Leberwerte schon vor der Operation geringfügig erhöht. Mußte man gerade bei diesem Fall nach den Forderungen von ARTUSIO (s.S.4) eine größere Erhöhung der Aktivitäten erwarten, so trat genau das Gegenteil ein, indem die Werte postoperativ zu jederzeit unter dem Ausgangswert blieben. Dieselbe Beobachtung hatte auch A.B. DOBKIN bei 42 Patienten seiner Untersuchungen gemacht (21).

Betrachtet man die Tests im einzelnen, so stellt man fest, daß die Mittelwertskurven der Transaminasen und der GLDH nahezu parallel verlaufen, was nach ihrer Lokalisation auch nicht anders zu erwarten war. Bei allen drei Kurven ist ein geringer Anstieg der Werte festzustellen, der jedoch bei GLDH und GPT bis auf den 8. Tag innerhalb des Normalbereichs verläuft. Am 8. Tag liegen die Werte minimal über der Normgrenze. Berücksichtigt man den hohen Mittelwert der GOT am präoperativen Tag, der knapp unter der obersten Normgrenze liegt, so ist auch der Anstieg der GOT bis zum +8. Tag als gering anzusehen.

Am unauffälligsten ist der Verlauf der Mittelwertskurve bei der AP, da alle Mittelwerte im mittleren Drittel des Normalbereichs liegen, was die Untersuchung von C.BOTTY bestätigen (13).

Der einzige Test, der einen hohen Anstieg der Mittelwertskurve zeigt, ist der BSP-Test, was auch M.LEBOWITZ bei seinen Ergebnissen herausstellte (41). Hierbei fällt auf

daß alle Werte der Kurve, sowohl prä- als auch postoperativ, über das Doppelte des Normalbereichs hinaus erhöht waren. Nach steilem Anstieg am 1. p.o. Tag der durch Operationstrauma und herabgesetztes Leberminutenvolumen bedingt sein kann, fällt die Kurve am 4. p.o. Tag fast genauso steil wieder ab.

Eine Erklärung für die auch schon vor der Operation aufgetretenen Erhöhungen der Retentionswerte ist möglicherweise in den Strumaerkrankungen der Patienten zu sehen, da, wie schon oben erwähnt wurde, die Werte der gefäßoperierten Patienten fast alle innerhalb des Normalbereichs liegen.

Eine andere Erklärung ist vielleicht in der hohen Empfindlichkeit dieses Tests gegenüber Einflüssen, wie z.B. Fieber, Infektionen, Hypoxie und zahlreichen Medikamenten zu sehen (12). Zu hohe Retentionswerte werden auch bei adipösen Patienten gefunden.

Bei der Beurteilung der Funktionswerte in ihrer Gesamtheit zeigen sich im Vergleich zwischen Ethrane und Halothan keine gravierenden Unterschiede. Sind die Werte bei GOT, GPT und AP bei beiden Anästhetika in ihrer Aussage über eine mögliche Leberschädigung gleich zu bewerten, so liegen bei Halothan die GLDH und bei Ethrane die BSP-Werte über den Vergleichswerten.

Die Abhängigkeit des Ausmaßes der Leberirritation von der Größe des operativen Eingriffes, kommt sehr deutlich in dem Vergleich der Funktionswerte nach intra- und extraperitonealen Operationen, bei denen Ethrane als Anästhetikum verwendet wurde, zum Ausdruck. Fast alle intraperitonealen Mittelwerte liegen, bei annähernd gleichem oder sogar niedrigeren präoperativen Werten, in der postoperativen Phase über den Mittelwerten, die nach extraperitonealen Operationen errechnet wurden.

Abschließend kann festgestellt werden, daß unsere Untersuchungen keine Anhaltspunkte für eine Leberschädigung in Folge der Ethrane-Narkosen erbrachten und in dieser Beziehung Ethrane an Stelle von Halothan verwendet werden kann. Der postoperative Verlauf der Leberfunktionen sollte in erster Linie als Ausdruck der Leberbelastung durch die Operation gewertet werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Um einen Vergleich zu der Wirkung auf die Leberfunktion von Ethrane-Narkosen bei intraperitonealen Operationen und Halothan-Narkosen bei extraperitonealen Operationen zu bekommen, wurden 15 Patienten untersucht, die sich einer extraperitonealen Operation in Ethrane-Narkose unterziehen mußten. Die operativen Eingriffe waren hauptsächlich Struma-Resektionen und Gefäßoperationen.

Die Messungen wurden am Tag vor der Operation und am 1., 4. und 8. Tag danach durchgeführt.

Bestimmt wurden die Transaminasen, (GOT; GPT), die Glutamat-Lactat-Dehydrogenase, die alkalische Phosphatase und der 60 Minutenwert des Bromsulphalein-Retentionstestes.

Während alle Enzymaktivitäts-Messungen, mit Ausnahme von 2 Patienten, nur geringfügige Erhöhungen zeigten, läßt der Verlauf der Messwerte des Bromsulphalein-Tests eine reversible Beeinflussung der Leberfunktion aufgrund der Belastung durch Operation und Narkose vermuten.

Keine bemerkenswerten Unterschiede, mit Ausnahme des BSP-Tests, sind im Vergleich mit den Halothan-Mittelwerten festzustellen, so daß zumindest in der Leberverträglichkeit Ethrane mit Halothan gleichzusetzen ist.

Deutliche Unterschiede zeigen sich hingegen im Vergleich der Mittelwerte der intra- und extraperitonealen Operationen. Die Größe der Operation kommt dabei deutlich in den wesentlich höheren Mittelwerten bei den intraperitonealen Operationen zum Ausdruck.

Unsere Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine Leberschädigung als Folge der Ethrane-Narkose.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABDERHALDEN, R.: Klinische Enzymatologie.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1958.
2. ABBOTT, Ingelheim a. Rhein: Ethrane: Clinical Evaluation in Patients Requiring Surgical Anesthesia for Operations.
Data on Ethrane, Vol. II.
3. ABBOTT, Ingelheim a. Rhein: Ethrane: Studies on Hemodynamic and Myocardial Performance in Volunteer Subjects.
Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane, Volume II.
4. AKDIKMEN, S.A., FLANAGAN, Th.V., LANDMESSER, C.M.:
A comparative study of Serum Glutamic Pyruvic Transaminase Changes Following Anesthesia with Halothane, Methoxyflurane, and other inhalation agents.
Anesthesia and Analgesia, 45 , 819 (1966).
5. ARTUSIO, J.F. et al.: A Clinical Evaluation of Methoxyflurane in Man.
Anesthesiology, 21 , 512 (1960).
6. ARTUSIO, J.F.: Effects of Anesthetic Agents on the liver.
Anesthesia and Analgesia, 44, 587 (1965).

7. BLITT, C.D., LEBOWITZ, M.H.: Central Nervous System
Excitation with Ethrane.
Abbott GMBH, Ingelheim a. Rhein,
Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane,
Volume III.
8. BOEHRINGER, Mannheim GMBH: Biochemica.
Test-Fibel: Alkalische Phosphatase (1971).
9. BOEHRINGER, Mannheim GmbH: Biochemica.
Test-Fibel: GLDH (1971).
10. BOEHRINGER, Mannheim GmbH: Biochemica.
Test-Fibel: GOT (1971).
11. BOEHRINGER, Mannheim GmbH: Biochemica.
Test-Fibel: GPT (1971).
12. BOGER, W.P. und TORNETTA, F.J.: Neuroleptie und Leber-
funktion.
Anesthesiology, 9 , 113 (1966).
13. BOTTY, C., et al.: Clinical Experiences with Compound 347,
a Halogenated Anesthetic Agent.
Anesthesia and Analgesia, 47 , 499 (1968).
14. BRÜHL, W.: Leber- und Gallenwegserkrankungen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1969).
15. CHASE, R.E. et al.: Biotransformation of Ethrane in Man.
Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein, Per-
sönliche Mitteilungen: Data on Ethrane
Volume II.

16. COHEN, P.J.: Ethrane and Neuromusculatur Transmission in Man.
Abbott GmbH, Ingelheim a.Rhein, Persönliche Mitteilungen: For Registration Data on Ethrane, Volume II.
17. CORSEN, G.; SWEET, R.B.: Effects of Halogenated Anesthetic Agents on Selectively Starved Cultured Human Liver Cells.
Anesthesia and Analgesia 46, 5, 575 (1967).
18. CRAYTHORNE, B.: Brief Craythorne an J. Vitcha.
Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein, Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane, Volume III.
19. CRONIN, M.T.I.: Statement on Histopathological Observations.
Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein, Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane, Volume II.
20. DOBKIN, A.B. et al.: Clinical and Laboratory Evaluation of a New Inhalation Agent: Compound 347 ($\text{CHF}_2\text{-O-CF}_2\text{-CHF C1}$)
Anesthesiology, 29, 275 (1968).
21. DOBKIN, A.B. et al.: Ethrane (Compound 347) Anesthesia: A Clinical and Laboratory Review of 700 Gases. Anesthesia and Analgesia, 48, 477 (1969).
22. DOENICKE, A.: Das Verhalten einiger Leberfunktionen und des Elektrolythaushaltes beim postoperativen Schockereignis.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 301, 148 (1962).

23. DRIPPS, R.D.: Summary of Clinical Experiences with Ethrane. University of Pennsylvania (1968).
Abbott, GmbH, Ingelheim a. Rhein. Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane, Volume III.
24. EGER, E.I. et al.: Anesthetic Potencies of Sulfur Hexafluoride, Carbon Tetrafluoride, Chloroform and Ethrane in Dogs:
Correlation with the Hydrate and Lipid Theories of Anesthetic Action.
Anesthesiology, 30 , 129 (1969).
25. ETSTEN, B.: Brief Etsten an I. Vitcha.
Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein. Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane, Volume III.
26. EVERKE, H. J. : Das postoperative Verhalten der Transaminasen nach Operationen an der Gallenblase und an den Gallengängen.
Chirurg. 38 , 15 (1967).
27. EVERS, W. and DOBKIN, A.B.: L'Ethrane, Nouvel Anesthésique Halogéné Fluoré à Action Rapide: Quatre Ans D'Expérience (1971)
Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein. Persönliche Mitteilungen.
28. FABIAN, L.W.: Report on Ethrane Investigation.
University of Mississippi Medical Center.
Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein. Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane, Volume III.

29. GINGRICH, T.F.; VIRTUE, R.W.: Postoperative liver damage:
Is anesthesia involved?
Surgery 57 , 241 (1965).
30. GLATZ, G.: Erfahrungen mit der Penthrane-Narkose in der
Kinder-Chirurgie.
Fortschritte der Medizin, 9 , 381 (1966).
31. HARTUNG, W.: Leberschaden durch Methoxyfluran-Narkose ?
Inaugural-Dissertation
Anästhesie-Zentrum der Universität Mar-
burg/Lahn (1970).
32. HAURY, H., Chemische Fabrik, München: Bromsulfophthalein.
33. HEGGLIN, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
S. 655.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1966.
34. HELRICH, M.: Ethrane Anesthesia: Report on Seventy Pa-
tients (1969).
Abbott GmbH, Ingelheim a.Rhein.
Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane.
Volume III.
35. HELRICH, M. und CASCORRI, H.F.: Crossover Study of Ethrane
and Halothane in Volunteers.
Anesthesiology, 31 , 370 (1969).
36. HERFARTH, C. und KÖRNER, K.: Beitrag zum Problem des
postoperativen Ikterus.
Der Chirurg 35, 206.

37. JOHNSTONE, M.: Leberschäden bei chirurgischen Patienten.
Der Anästhesist, 13, 283 (1964).
38. KEOWN, K.K.; BINGHAM, H.G.: Halogen Sensitization of the
liver: A Clinical Syndrome, with two Case
Reports.
Anesthesia and Analgesia 48, 710 (1969).
39. KLEIN, N.C. and JEFFRIES, G.J.: Hepatotoxicity after Methoxy-
flurane Administration.
J.A.M.A. 197, 1037 (1966).
40. KRANTZ, J.: Pharmacology of Anesthetic Compound No.347
2-Chloro-1, 1, 2-Trifluoroethyl Difluor-
methyl Ether (1964).
Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein. Persön-
liche Mitteilungen: Data on Ethrane,
Volume II.
41. LEBOWITZ, M.H.; BLITT, C.D.; DILLON, J.B.: Clinical
Investigation of Compound 347 (Ethrane)
Anesthesia and Analgesia, 49, 1 (1970).
42. LEBOWITZ, M.H., and DILLON, J.B.: Depression of Neuro-
muscular Transmission During Ethrane An-
esthesia. Presented at American Society
of Anesthesiologists meeting in San Fran-
cisco, Calif. , 1969.
Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein, Persön-
liche Mitteilungen: Data on Ethrane, Vol. II.
43. LINDE, H.W. et al.: Clinical and Laboratory Investiga-
tion of Ethrane Northwestern University,
Chicago, Summary Report, Sept. 1969.
Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein, Persön-
liche Mitteilungen: Data on Ethrane, Vol. III.

44. LINDE, H.W. et al.: The Search for Better Anesthetic Agents: Clinical Investigation of Ethrane.
Anesthesiology, 32 , 555 (1970).
45. LINDNER, J.: Leberfunktion und operativer Eingriff aus pathologischer Sicht.
In: "Leberfunktion und operativer Eingriff" von O.H. Just, S.7.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964.
46. LITTLE, D.M. and WETSTONE, H.J.: Anesthesia and the Liver.
Anesthesiology, 25 , 815 (1964).
47. LÖHLEIN, D.: Halothan und Methoxyfluran. Ein Vergleich der Leberfunktion bei extraperitonealen Operationen.
Inaugural-Dissertation.
Anästhesie-Zentrum der Universitätskliniken, Marburg (1970).
48. MARSHALL, B.E. et al.: Some Cardiovascular and Respiratory Effects of Ohio No. 347: Ethrane.
Abbott GmbH, Ingelheim a, Rhein, Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane, Volume II.
49. MASSARRAT, S.: Tagesschwankungen der Enzymaktivitäten der Glutamat-oxalacetat-, Glutamat-pyruvat-Transaminasen und Lactatdehydrogenase im Serum bei Leberkranken und Gesunden.
Klin. Wochenschrift 42 , 91 (1964).

50. McDOWELL, S.A., HALL, K.D. and STEPHEN, C.R.:
Difluoromethyl 1,1,2-Trifluoro-2-Chloro-ethyl Ether: Experiments on dogs with a new inhalation anaesthetic agent.
Brit J. Anaesth. 50 , 511 (1968).
51. MERCK, E., Darmstadt: Bromthalein^(R). Zur Funktionsprüfung der Leber.
52. MERCK, E. Darmstadt: Der Zwei-Farbstoff-Test (1965).
53. MERCK, E. Darmstadt: Funktionsdiagnostica.
54. NORTH, W.C.: Summary of Ethrane Studies. University of Tennessee (1969).
Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein: Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane, Volume III.
55. OEHMIG, H.: Anaesthesie und Leberfunktion.
Anästhesist 12 , 321 (1963).
56. OEHMIG, H. und FREY: Halothan und Leberschaden.
Anästhesist 14 , 315 (1964).
57. PFLEIDERER, Th.: Zur Diagnostik und Therapie von Lebererkrankungen.
In: "Leberfunktion und operativer Eingriff" von O.H. Just, S. 27.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964.
58. POPPER, H. und SCHAFFNER, F.: Die Leber.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962.

59. PICHLMAYR, I. PABST, H.W., KLEMM, J., PICHLMAYR, R.:
Untersuchungen über die Leberdurchblutung
in Narkose.
Der Anaesthesist 15 , 148 (1966).
60. ROUGE, J.C. et al.: Report on Ventilatory and Circulatory Studies During Ethrane Anesthesia with Spontaneous Respiration.
Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein, Persönlich Mitteilungen: Data on Ethrane, Vol.II.
61. SCHMIDT, F.W. und SCHMIDT, E.: Enzym-Fibel.
Praktische Enzym-Diagnostik, Boehringer Mannheim, 1971.
62. SCHOLLER, K.L., KÖHNLEIN, H.E. und CARSJENS, R.:
Über den Einfluß verschiedener Narkosemittel auf Enzymaktivitäten des menschlichen Serums.
Anästhesist 14 , 293 (1965).
63. SHIMOSATO, SH.: The Effect of Ethrane on Cardiac Muscle Mechanisms.
Anesthesiology, 30 , 513 (1969).
64. STARK, G., CLAUDÉ, B.: Der Einfluß der Narkose auf die Transaminasen (GOT, GPT) und Dehydrogenasen (LDH, MDH) im Serum.
Der Anaesthesist, 13 , 38 (1964).
65. STEPHEN, C.R.: Summary Report on Ethrane.
The University of Texas (1969).
Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein, Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane, Volume III.

66. SUCKLING, C.W.: Some Chemical and Physical Factors in the Development of Fluothane.
Brit. J. anaesth. 29, 466 (1957).
67. UNIVERSITY of Miami School of Medicine: Minimum Alveolar Concentration of Ethrane in Man.
Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein, Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane, Volume III, 37.
68. VAN DYKE, R.A. and CHENOWETH, M. B.: Metabolism of Volatile Anesthetics.
Anesthesiology 26 , 348 (1965).
69. VIRTUE, R.W. et al.: Difluoromethyl 1,1,2-Trifluoro-2-Chloroethyl-Ether as an Anesthetic Agent: Results with dogs, and a preliminary note on observations with man.
Can. Anaesth. Soc. J. 13, 233 (1966).
70. WALTER, S.J.: Labordiagnostik zur Leberfunktion.
in "Leberfunktion und operativer Eingriff", von O.H. Just, S. 88.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964.
71. WILKINSON, C. J.: Postanaesthetic Hepatic Dysfunction.
Ach. Surg. 101, 359 (1970).
72. WOLLENWEBER, H.L.: Results of Microscopie Examination.
Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein, Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane Volume II.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Oehmig für die freundliche Überlassung des Themas und für wertvolle Hinweise und Anregungen danken.

Außerdem möchte ich allen anderen Mitarbeitern des Anästhesie-Zentrums, insbesondere Herrn Dr. Regenfuß, welche, die für meine Arbeit notwendigen Narkosen durchführten und mir bei der Wahl geeigneter Patienten halfen, Dank sagen.

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Zahnarztes Dr. Harald Petri und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Kugelstadt wurde ich, Ralf Petri, am 26. 11. 1948 in Weilburg geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Grundschule besuchte ich das Gymnasium Philippinum Weilburg. Die Reifeprüfung bestand ich am 21. 6. 1967.

Mein Studium der Zahnheilkunde begann ich im Wintersemester 1967/68 an der Philipps-Universität in Marburg. Dort legte ich am 21. 3. 1969 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 7. 10. 1970 das Physikum ab. Das Staatsexamen bestand ich am 5. 7. 1973.

Am Anästhesie-Zentrum der Universität Marburg an der Lahn begann ich im November 1971 mit den Untersuchungen zu meiner Doktorarbeit, die etwa ein Jahr in Anspruch nahmen. Die Auswertung der Ergebnisse konnte ich im Dezember 1973 abschließen.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Bernhardt, Dimroth, Goebell, Haan, Hennis, Hering, Heuser, Hort, Janke, Kestenholz, Karlson, Keil, Korb, Koecke, Mahr, Kühnel, Niemeyer, Nöth, Oehmig, Pantke, Petry, Pfütz, Riecken, Rosemann, Rohen, Rupec, Schiff, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnell, Spiegelberg, Stuke, Vogt, Walcher.

